

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号  
特表2000-504037  
(P2000-504037A)

(43) 公表日 平成12年4月4日 (2000.4.4)

(51) Int.Cl.  
A 61 K 7/18

識別記号

F I  
A 61 K 7/18

特マコード (参考)

審査請求 有 予備審査請求 有 (全 58 頁)

(21) 出願番号 特願平10-515642  
(86) (22) 出願日 平成9年8月26日 (1997.8.26)  
(85) 翻訳文提出日 平成11年2月17日 (1999.2.17)  
(86) 国際出願番号 PCT/US97/14818  
(87) 国際公開番号 WO98/13012  
(87) 国際公開日 平成10年4月2日 (1998.4.2)  
(31) 優先権主張番号 08/722, 457  
(32) 優先日 平成8年9月27日 (1996.9.27)  
(33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 エナメロン・インコーポレイテッド  
アメリカ合衆国、ニュージャージー州  
08816、イースト・ブランズウィック、ル  
ート18ノース758、スイート105  
(72) 発明者 ウINSTON, アンソニー・イー  
アメリカ合衆国、ニュージャージー州  
08816、イースト・ブランズウィック、ト  
ール・オークス・ドライブ42  
(72) 発明者 ユーセン, ノーマン  
アメリカ合衆国、ニュージャージー州  
07746、マールボロ、ケネディ・ドライブ  
12  
(74) 代理人 弁理士 広瀬 章一

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 歯の再石灰化用および鉱物質脱落予防用の改善された製品と方法

(57) 【要約】

歯の表面下病変部の再石灰化および/または露出したソ  
ウゲ質細管の石灰化のための改善された一剤型または二  
剤型液状製品 (口内洗浄液、うがい液、練り歯磨き、ゲ  
ル剤等) は、カチオン性要素、アニオン性要素、および  
このカチオン性とアニオン性の両要素を分ける隔離手段  
を含む。アニオン性要素は水溶性のリン酸塩およびフッ  
化物塩を含み、カチオン性要素は少なくとも1種の部分  
水溶性カルシウム塩と好ましくはカルシウム以外の2価  
金属の少なくとも1種の水溶性塩も含む。このカチオン  
性要素とアニオン性要素を水および/または唾液と混合  
して形成した混合水性組成物で歯を処理する。混合水性  
組成物は、pHが約4.0~10.0で、溶解したカルシウム  
カチオンと溶解したリン酸およびフッ素アニオンに加え  
て、ある量の未溶解カルシウム塩を含有する。部分水溶  
性カルシウム塩の使用により、該水性組成物中のカチオ  
ンおよびアニオンの沈殿は、それぞれ再石灰化および/  
または石灰化を行うように、これらのイオンが歯の表面  
を通して表面下および/またはソウゲ質に拡散してしま  
うまで遅くなる。

Best Available Copy

## 【特許請求の範囲】

## 1. 下記(a)～(c)を含み：

(a) 少なくとも1種の部分水溶性カルシウム塩を含有するカチオン性要素；

(b) 少なくとも1種の水溶性リン酸塩と少なくとも1種の水溶性フッ化物塩とを含有するアニオン性要素；および

(c) 要素(a)と(b)とを分けるように配置された隔離手段；

ここで、要素(a)および(b)は、要素(a)および(b)を水および／または唾液と混合することにより形成した混合水性組成物のpHが約4.0～10.0となるような水中でのpHを有し；

さらに、製品中の該カルシウム塩の含有量は、該混合水性組成物中で該カルシウム塩の一部は溶解カルシウムカチオンとして存在し、該カルシウム塩の別の一部は未溶解のカルシウム塩として存在するような量であり、該混合水性組成物はさらに該リン酸塩から遊離した溶解リン酸アニオンと該フッ化物塩から遊離した溶解フッ素アニオンとを含有する、

歯の表面下病変部の再石灰化および／または露出ゾウゲ質細管の石灰化のための液状製品。

2. 該製品が、水、この水中で該カルシウム塩から遊離したある濃度の溶解カルシウムカチオン、および未溶解形態のある濃度の該カルシウム塩を含む、請求の範囲第1項記載の製品。

3. 溶解カルシウムカチオンの該濃度が該カチオン性要素の約0.14重量％以下である、請求の範囲第2項記載の製品。

4. 該混合水性組成物が約100 ppm から約1400 ppm以下の該溶解カルシウムカチオンと、少なくとも約500 ppm の該未溶解カルシウム塩とを含むような量で、該製品が該カルシウム塩を含有する、請求の範囲第1項記載の製品。

5. 該製品中の該カルシウム塩の量が、該混合水性組成物が約100～800 ppm の該溶解カルシウムカチオンと、少なくとも約2000 ppmの該未溶解カルシウム塩とを含むような量である、請求の範囲第4項記載の製品。

6. 該製品中の該カルシウム塩の量が、該混合水性組成物が約100 ppm から約

1400 ppm以下の該溶解カルシウムカチオンと少なくとも約500 ppm の該未溶解カルシウム塩とを含むような量であり；さらに該混合水性組成物が少なくとも約100 ppm の該リン酸アニオンを含有するような量で該リン酸塩が該製品中に存在し；さらに該混合水性組成物が約 100～5000 ppmの該フッ素アニオンを含有するような量で該フッ化物塩が該製品中に存在する、請求の範囲第1項記載の製品。

7. 該製品中の該カルシウム塩が、該混合水性組成物の形成後約1分までの間は、該製品に含まれる該少なくとも1種のフッ化物塩中のフッ素アニオンの少なくとも約75%に等しい該溶解フッ素アニオンの濃度を該混合水性組成物に付与するような量の該溶解カルシウムカチオンを該混合水性組成物が含有するようにするものである、請求の範囲第1項記載の製品。

8. 該カチオン性要素がカルシウム以外の2価金属の少なくとも1種の無毒な水溶性塩をさらに含有する、請求の範囲第1項記載の製品。

9. 該2価金属塩がマグネシウム、錫、ストロンチウム、および亜鉛よりなる群から選ばれる、請求の範囲第8項記載の製品。

10. 該製品中の該カルシウム塩の量が、該混合水性組成物が約100 ppm から約1400 ppm以下の該溶解カルシウムカチオンと少なくとも約500 ppm の該未溶解カルシウム塩とを含むような量であり；さらに該混合水性組成物が少なくとも約100 ppm の該リン酸アニオンを含有するような量で該リン酸塩が該製品中に存在し；さらに該混合水性組成物が約 100～5000 ppmの該フッ素アニオンを含有するような量で該フッ化物塩が該製品中に存在し；さらに該混合水性組成物が少なくとも約100 ppm の該2価金属カチオンを含有するような量で該2価金属塩が該製品中に存在する、請求の範囲第8項記載の製品。

11. 該要素(a)と(b)が、該混合水性組成物のpHが約4.0 より大で約7.0 以下となるような水中でのpHを有する、請求の範囲第1項記載の製品。

12. 該カルシウム塩が、硫酸カルシウム、無水硫酸カルシウム、硫酸カルシウム半水和物、硫酸カルシウム2水和物、リンゴ酸カルシウム、酒石酸カルシウム、マロン酸カルシウム、およびコハク酸カルシウムよりなる群から選ばれる、請求の範囲第1項記載の製品。

13. 該カルシウム塩が硫酸カルシウムである、請求の範囲第1項記載の製品。

14. 該カチオン性要素がカルシウム以外の金属の水溶性塩を含有し、この金属塩が該カルシウム塩のアニオンと同一のアニオンを含有する、請求の範囲第1項記載の製品。

15. 該製品が練り歯磨き、ゲル、専門家用ゲル、歯磨きクリーム、口内洗浄液またはうがい液である、請求の範囲第1項記載の製品。

16. 該製品が下記(A)～(D)を含む二剤型製品である請求の範囲第1項記載の製品：

(A) 該カチオン性要素を含有する第1の独立部分、ここで該カチオン性要素は液状であり；

(B) 該アニオン性要素を含有する第2の独立部分、ここで該アニオン性要素は液状であり；

(C) 該第1独立部分と第2独立部分とを分ける、該隔離手段としての物理的バリアー；および

(D) 該二剤型製品から該カチオン性液状要素と該アニオン性液状要素を分配するための分配手段；

ここで、該混合水性組成物は、該製品から該カチオン性液状要素と該アニオン性液状要素を分配し、この分配されたカチオン性とアニオン性の液状要素を一緒に水および／または唾液と混合することにより形成される。

17. 該カチオン性液状要素と該アニオン性液状要素の一方または両方が水性である、請求の範囲第16項記載の製品。

18. 該カチオン性液状要素が水性であって、該カルシウム塩から遊離した溶解カルシウムカチオン約0.14重量％以下と未溶解形態の該カルシウム塩約0.05重量％以上とを含有する、請求の範囲第17項記載の製品。

19. 該水性カチオン性要素が約0.08重量％以下の該溶解カルシウムカチオンと約0.20重量％以上の該未溶解形態の該カルシウム塩とを含有する、請求の範囲第18項記載の製品。

20. 該水性カチオン性要素が約0.01～0.05重量％の該溶解カルシウムカチオンと約0.20～0.30重量％の該未溶解形態の該カルシウム塩とを含有する、請求の範囲第18項記載の製品。

21. 該水性カチオン性要素が、カルシウム塩以外の少なくとも1種の2価金属塩から遊離した2価金属カチオンをさらに含有する、請求の範囲第18項記載の製品。

22. 該アニオン性液状要素が水性であって、該リン酸塩から遊離した溶解リン酸アニオンと該フッ化物塩から遊離した第1の濃度の溶解フッ素アニオンとを含有する、請求の範囲第16項記載の製品。

23. 該製品中の該カルシウム塩が、該混合水性組成物を最初に形成した後約1分までの間は、この混合水性組成物に、該溶解フッ素アニオンの該第1濃度の少なくとも約75%に等しい該溶解フッ素アニオンの第2の濃度を与えるような濃度の該溶解カルシウムカチオンを該混合水性組成物に付与するようなものである、請求の範囲第22項記載の製品。

24. 該カチオン性要素が水性であって、このカチオン性水性要素と該アニオン性水性要素がそれぞれ、該混合水性組成物のpHが約4.0より大で、約7.0以下になるようなpHを有する、請求の範囲第22項記載の製品。

25. 該カルシウム塩が、硫酸カルシウム、無水硫酸カルシウム、硫酸カルシウム半水和物、硫酸カルシウム2水和物、リンゴ酸カルシウム、酒石酸カルシウム、マロン酸カルシウム、およびコハク酸カルシウムよりなる群から選ばれる、請求の範囲第16項記載の製品。

26. 該カルシウム塩が硫酸カルシウムである、請求の範囲第16項記載の製品。

27. 該分配手段が、該製品から該アニオン性と該カチオン性の両液状要素を同時に分配するようになっている、請求の範囲第16項記載の製品。

28. 該製品が該隔離手段として非水の親水性液状キャリア媒質を含む一剤型製品であって、この製品を水および/または唾液と混合すると、該液状キャリア媒質が該混合水性組成物を形成するように該アニオン性およびカチオン性要素を水および/または唾液中に放出することができる、請求の範囲第1項記載の製品。

29. 該液状キャリア媒質が該アニオン性およびカチオン性要素を該水および/または唾液に同時に放出することができる、請求の範囲第28項記載の製品。

30. 該液状キャリア媒質が分子量約400のポリエチレンオキドを含む、請求の範囲第28項記載の製品。

31. 該カチオン性要素がカルシウム以外の2価金属の無毒な水溶性塩をさらに含有する、請求の範囲第28項記載の製品。

32. 該カルシウム塩が、硫酸カルシウム、無水硫酸カルシウム、硫酸カルシウム半水和物、硫酸カルシウム2水和物、リンゴ酸カルシウム、酒石酸カルシウム、マロン酸カルシウム、およびコハク酸カルシウムよりなる群から選ばれる、請求の範囲第28項記載の製品。

33. 該カルシウム塩が硫酸カルシウムである、請求の範囲第28項記載の製品。

34. 下記(a)～(d)を含む、歯の表面下病変部の再石灰化および／または露出ゾウゲ質細管の石灰化のための混合水性組成物：

(a)少なくとも1種の部分水溶性カルシウム塩から遊離した、ある濃度の溶解カルシウムカチオン；

(b)該部分水溶性カルシウム塩の未溶解形態である、ある濃度の未溶解カルシウム塩；

(c)ある濃度の溶解リン酸アニオン；および

(d)ある濃度の溶解フッ素アニオン；

ここで、該混合水性組成物のpHは約4.0～10.0である。

35. 該組成物のpHが約4.0より大で、約7.0以下である、請求の範囲第34項記載の組成物。

36. 該組成物のpHが約4.5～6.5である請求の範囲第34項記載の組成物。

37. 該混合水性組成物が、約100 ppmから約1400 ppm以下の該溶解カルシウムカチオン；約500 ppm以上の該未溶解カルシウム塩；約100 ppm以上の該溶解リン酸アニオン；および約100～5000 ppmの該溶解フッ素アニオンを含む、請求の範囲第34項記載の組成物。

38. カルシウムカチオン以外のある濃度の溶解2価金属カチオンをさらに含有する、請求の範囲第34項記載の組成物。

39. 該混合水性組成物が、約100 ppmから約1400 ppm以下の該溶解カルシウムカチオン；約500 ppm以上の該未溶解カルシウム塩；約100 ppm以上の該溶解リン酸アニオン；約100～5000 ppmの該溶解フッ素アニオン；および約100 ppm以上の該溶解2価金属カチオンを含む、請求の範囲第38項記載の組成物。

40. 下記(i)～(v)から構成される二剤型パッケージ製品：

(i)少なくとも1種の部分水溶性カルシウム塩を含有するカチオン性液状要素を含む第1の独立部分；

(ii)少なくとも1種の水溶性リン酸塩と少なくとも1種の水溶性フッ化物塩とを含有するアニオン性液状要素を含む第2の独立部分；ここで該カチオン性およびアニオン性の両液状要素は、これらの液状要素を水および／または唾液と混合することにより形成した混合水性組成物のpHが約4.0～10.0となるような水中でのpHを有し；さらに、製品中の該カルシウム塩の含有量は、該混合水性組成物中で該カルシウム塩の一部は溶解カルシウムカチオンとして存在し、該カルシウム塩の別の一部は未溶解のカルシウム塩として存在するような量であり、該混合水性組成物はさらに該リン酸塩から遊離したリン酸アニオンと該フッ化物塩から遊離したフッ素アニオンとを含有し；

(iii)それぞれ出口端部を備えた第1の独立した区画室と第2の独立した区画室とを含んでいる分配容器、ここで第1区画室は第1独立部分を収容し、第2区画室は第2独立部分を収容し；

(iv)第1区画室と第2区画室を閉鎖する閉鎖機構；および

(v)製品からカチオン性液状要素とアニオン性液状要素を同時に分配するための分配手段。

41. 下記工程(1)および(2)を含む、少なくとも1本の歯の表面下に生じた少なくとも1つの病変部の再石灰化ならびに／または少なくとも1本の歯のソウゲ質部分における少なくとも1つの露出細管の石灰化を行う方法：

(1)下記(a)～(d)を含む、pH約4.0～10.0の混合水性組成物を用意し：

(a)少なくとも1種の部分水溶性カルシウム塩から遊離した、ある濃度の溶解カルシウムカチオン；

(b)該部分水溶性カルシウム塩の未溶解形態である、ある濃度の未溶解カルシウム塩；

(c)ある濃度の溶解リン酸アニオン；および

(d)ある濃度の溶解フッ素アニオン；

(2)該カルシウムカチオン、該リン酸アニオンおよび該フッ素アニオンを、歯

の表面を通して該表面下および／または該ソウゲ質部分に拡散させるのに十分な時間だけ該混合水性組成物を、該少なくとも1本の歯に適用し、該カチオンおよびアニオンは、該表面下で沈殿して該病変部を再石灰化するように該病変部上で不溶性塩を形成するか、および／または該ソウゲ質部分で沈殿して該露出細管を石灰化するように該露出細管上で不溶性塩を形成する。

42. 該混合水性組成物がカルシウムカチオン以外のある濃度の溶解2価金属カチオンをさらに含有する、請求の範囲第41項記載の方法。

43. 該混合水性組成物を用意する工程が下記(i)～(iii)を含む、請求の範囲第41項記載の方法：

(i) 下記(a)～(c)を含む液状製品を用意し；

(a) 少なくとも1種の部分水溶性カルシウム塩を含有するカチオン性要素；

(b) 少なくとも1種の水溶性リン酸塩と少なくとも1種の水溶性フッ化物塩とを含有するアニオン性要素；および

(c) 要素(a)と(b)とを分けるように配置された隔離手段、

ここで、該要素(a)および(b)は、これらの要素(a)および(b)を水および／または唾液と混合することにより形成した混合水性組成物のpHが約4.0～10.0となるような水中でのpHを有し；

さらに、該製品中の該カルシウム塩の含有量は、該混合水性組成物中で該カルシウム塩の一部は溶解カルシウムカチオンとして存在し、該カルシウム塩の別の一部は未溶解のカルシウム塩として存在するような量であり、該混合水性組成物はさらに該リン酸塩から遊離したリン酸アニオンと該フッ化物塩から遊離したフッ素アニオンとを含有し；

(ii) 該製品から該カチオン性要素と該アニオン性要素とを分配し；そして

(iii) この分配されたカチオン性とアニオン性の両要素を、該混合水性組成物を形成するように水および／または唾液と混合する。

44. 該混合水性組成物を用意する工程が下記(i)～(iii)を含む、請求の範囲第41項記載の方法：

(i) 下記(A)～(D)を含む二剤型液状製品を用意し；

(A) 該少なくとも1種の部分水溶性カルシウムを含む液状カチオン性要素を



含有する第1の独立部分；

(B)該リン酸アニオンを放出する少なくとも1種の水溶性リン酸塩および該フッ素アニオンを放出する少なくとも1種の水溶性フッ化物塩を含む液状アニオン性要素を含有する第2の独立部分；

(C)該第1独立部分と第2独立部分とを分ける、該隔離手段としての物理的バリアー；および

(D)該二剤型製品から該カチオン性液状要素と該アニオン性液状要素を分配するための分配手段；

(ii)該製品から該カチオン性およびアニオン性の液状要素を分配し；そして

(iii)この分配されたアニオン性およびカチオン性の両要素を、該混合水性組成物を形成するように水および／または唾液と一緒に混合する。

45. 該混合水性組成物を用意する工程が下記(i)～(ii)を含む、請求の範囲第41項記載の方法：

(i)該少なくとも1種の部分水溶性カルシウム塩を含有するカチオン性要素、該リン酸アニオンを放出する少なくとも1種の水溶性リン酸塩と該フッ素アニオンを放出する少なくとも1種の水溶性フッ化物塩とを含有するアニオン性要素、および該アニオン性要素と該カチオン性要素とを懸濁させる懸濁媒となる非水の親水性液状キャリア媒質を含む一剤型液状製品を用意し、ここでこの製品を水および／または唾液と混合すると、該液状キャリア媒質が該カチオン性要素と該アニオン性要素を該水および／または唾液中に放出することができ；そして

(ii)該液状キャリア媒質が該アニオン性およびカチオン性要素を該水および／または唾液中に放出して該混合水性組成物を形成するように該製品を水および／または唾液と混合する。

## 【発明の詳細な説明】

歯の再石灰化用および鉱物質脱落予防用の改善された製品と方法発明の背景

本発明は、歯の表面下の病変部を再石灰化 (remineralization、再鉱物化) するため、および露出したソウゲ質細管を石灰化 (mineralization、鉱物質化) してその鉱物質脱落 (demineralization、脱石灰化) を予防するための、改善された製品および方法に関する。より具体的には、本発明は、水溶解度が異なるカチオン性およびアニオン性の塩を含有する液状歯磨き製品と、このような製品を用いて表面下病変部を再石灰化し、および／または露出したソウゲ質細管を石灰化する方法に関する。

歯のエナメル質とソウゲ質の主成分はカルシウムヒドロキシアパタイトの形のリン酸カルシウムである。歯の中のリン酸カルシウム塩は、正常な口内 pH では高度に不溶性であるが、酸性媒質中では比較的可溶性になる傾向がある。そのため、歯が各種の口内細菌により起こる糖の解糖反応で生じた酸にさらされると、歯の表面下 (subsurface) にウ蝕病変部 (carious lesions) が生ずることがある。

唾液はカルシウムイオンとリン酸イオンに関して過飽和の状態にあるので、唾液は歯を鉱物質脱落に対して保護するのを助け、酸により鉱物質が脱落してしまった歯をゆっくり再石灰化することができる。フッ素イオンがこの自然の再石灰化過程を増進させることができることはよく知られており、これはフッ素含有歯磨きやうがい液による容認されたウ蝕防護メカニズムの1つである。しかし、フッ素含有歯磨きやうがい液が歯を再石灰化する効力は、唾液中のカルシウムおよびリン酸の各イオンの濃度がさほど高くないために制限される。再石灰化過程をスピードアップするには、口腔内のカルシウムイオンとリン酸イオンの利用可能な濃度を高めることが非常に望ましいことは従来技術から明らかである。しかし、唾液の pH ではリン酸カルシウムの溶解度が低いため、より高濃度の溶解したカルシウムイオンとリン酸イオンの添加を達成するのは容易ではない。

歯のエナメル質の再石灰化の実験は *in vivo* と *in vitro* の両方で行われてきた。一部の研究は、ヒドロキシアパタイトに関して過飽和の唾液や合成溶液の再石

灰化特性に集中している。このような研究は、米国特許第3,679,360号(Rubin)および第4,097,935号(Jarcho)の主題をなす。

一般に、上記のRubin及びJarchoの特許で再石灰化実験のために用いられた過飽和溶液またはスラリーは、単一形態のリン酸カルシウム塩から調製されてきた。これらの過飽和溶液のいずれかをウ蝕病変部に注ぐと、沈殿したヒドロキシアパタイトの形態のカルシウムイオンとリン酸イオンが病変部を再石灰化させる。しかし、これらの溶液の使用はいくつかの理由から実際的ではない。まず、これらの過飽和溶液中の再石灰化に利用できるカルシウムイオンとリン酸イオンの量が低すぎる。1単位体積の鉱物質を生成させるのに通常の過飽和溶液が約10,000単位体積は必要であるという報告がある。従って、この方法による再石灰化は、極めて多量の液体と極めて多くの回数の適用の両方が必要である。これに関して、過飽和溶液は、その過飽和状態を保持することができないため、本質的に制限がある。溶液がもはや過飽和ではなくなる点までヒドロキシアパタイトが沈殿・析出してしまうと、新たな過飽和溶液を導入しなければならず、そうしなければ再石灰化過程が停止する。

単一のリン酸カルシウム塩のスラリーに伴う別の問題点は、溶液からヒドロキシアパタイトが沈殿するにつれて、溶液のpHが変化することである。古い溶液を歯の物質との接触から除去しない限り、溶液が酸性またはアルカリ性になり過ぎて、歯の組織を傷つけることがある。

米国特許第4,080,440号(Digiulio等)は、リン酸カルシウム塩の溶解度が高い条件である低pH(2.5~4.0の間)のカルシウムイオンおよびリン酸イオンの準安定溶液を開示している。この溶液を鉱物質が脱落したエナメル質に浸透させた後、pHが上昇するとリン酸カルシウム塩の沈殿により再石灰化が起こる。この準安定溶液にはフッ素イオンを含有させることができる。準安定溶液を使用する場合の著しい欠点は、この比較的低いpHが歯のエナメル質の鉱物質脱落および/または他の組織の損傷を生ずるかもしれないことである。

米国特許第4,177,258号、第4,183,915号および第4,348,381号(Gaffar等)は、テトラメチレンホスホン酸ジアミン、テトラメチレンホスホン酸エチレンジ

アミン、および2-ホスホノブタントリカルボン酸-1,2,4、またはその水溶性塩のような成核防止剤 (antinucleating agent) の存在により安定化された、過飽和濃度のカルシウムイオン、リン酸イオンおよびフッ化物供給源を含有する再石灰化用溶液を開示している。この溶液は好ましくは、これが表面下病変部を最も効果的に再石灰化させるとしている中性pH範囲に調整される。成核防止剤が溶液を安定化することが期待できるかも知れないが、それでも過飽和濃度の平衡状態を維持して、ヒドロキシアパタイトの沈殿や溶液pHの変化を避けることが難しいことがわかっている。

米国特許第4,083,955号(Grabenstetter等)および第4,397,837号(Raaf等)は、カルシウムイオンとリン酸イオンを含有する別々の溶液で歯の表面を続けて処置することにより鉱物質が脱落したエナメル質を再石灰化する方法を開示している。この方法では、フッ素イオンをリン酸塩溶液中に存在させてもよい。歯の処置にどちらのイオン性溶液を最初に使用するかは問題ではない。歯の表面にカルシウムイオンとリン酸イオンを順に適用することにより、高濃度のイオンを溶液状態で病変部に浸透させることができ、病変部で第2の処理溶液からのイオンが内部に拡散すると両イオンがリン酸カルシウム塩として沈殿する。この方法は明らかに好結果を生ずるが、複数の適用を順に行うという不便があり、これはまた時間がかかる場合もある。

米国特許第4,606,912号(Rudy等)は、カルシウムイオンの供給源とカルシウムイオンのキレート化剤とを含有する水溶液を形成してカルシウムイオンの少なくとも50%をキレート化した後、この水溶液にリン酸イオンの供給源を添加することにより、歯の病変部を再石灰化することができる透明な口内洗浄用水溶液を製造する方法を提案している。この製品もいくらかの有効性はあるものの、キレート化剤の添加と添加量の調節が必要であることから实际的ではない。

公知の再石灰化技術の別の問題点は、再石灰化した歯の材料が歯の表面の外層の中または上に蓄積するために、病変部が完全に再石灰化される前に再石灰化が停止してしまう場合があることである。この蓄積は、再石灰化の速度が速すぎて、病変部のより深い部位への鉱物質の拡散が妨げられ、歯の完全な再石灰化を邪魔する場合に起こる。

米国特許第5,037,639号、同第5,268,167号、同第5,437,857号、同第5,427,768号、および同第5,460,803号(全てTung)は、歯の再石灰化用に無定形リン酸カルシウム(ACP)、無定形リン酸フッ化カルシウム(ACPF)、および無定形炭酸リン酸カルシウム(ACCP)のような無定形カルシウム化合物を使用することに関係する。これらの無定形化合物、または歯の組織の上もしくは中に適用した時にこれらの無定形化合物を生成する溶液は、ウ蝕、露出した歯根およびソウゲ質過敏症などの歯の弱点を予防および/または修復する。これらの化合物は、溶解度が高く、生成速度が速く、かつ転化速度(アパタイトへの)が速いとされている。

この無定形化合物を歯の組織と接触させることにより再石灰化が起こる。この接触は、直接的に、即ち、無定形化合物を歯の上に直接置くことにより、またはキャリアを介して間接的に、即ち、ゲル、チューインガム、または練り歯磨きのようなキャリア中に無定形化合物を含有させ、このキャリアを歯の組織に適用することにより行うことができる。歯との接触が起これば、無定形の上記リン酸カルシウム化合物が病変部で再結晶して溶解度がより低いアパタイトの形態になり、歯の再形成が起こる。しかし、無定形リン酸カルシウム化合物が安定な条件下では、カルシウムおよびリン酸イオンの放出量が比較的少ないため、再石灰化は望ましいものより遅くなる。

上記のTungの特許はまた、第一剤がリン酸塩を含有し、第二剤がカルシウム塩を含有し、第一剤または第二剤の一方がさらに炭酸塩を含有する二剤型の溶液の使用も提案している。また、Tungの特許は、カルシウム塩、リン酸塩、および炭酸塩を含有する固体粉末を水に溶かすことにより形成した溶液も提案している。形成された溶液はその後、歯の組織に適用(塗布)する。Tungの特許はさらに、カルシウム塩とリン酸塩の混合物を含む非炭酸化(炭酸イオンを含有しない)固体粉末の使用も開示している。この固体粉末は歯に直接適用するか、またはゲル、チューインガム、または歯と接触状態に置かれる他の非水性媒質(練り歯磨き等)の中に分散させることができる。上記特許は、これらの粉末が唾液に容易に溶解し、次いで無定形リン酸カルシウム化合物として再沈殿することを開示している。しかし、Tungの特許は、非炭酸化固体粉末から形成された水溶液のpHについては開示がない。

安定性、再石灰化および／または石灰化を達成するのに炭酸塩の存在を必要としない有効な再石灰化／石灰化用の製品および方法が引き続き望まれている。まず中間体として無定形リン酸カルシウム化合物を生成するのではなく、歯の表面下でヒドロキシアパタイトを直接生成する、再石灰化／石灰化用の製品および方法を提供することもまた引き続き求められている。さらに、pHや温度の上昇によりマイナスの影響を受けず、また歯を効率的に再石灰化することができる、一剤型の安定な再石灰化用組成物の形態の再石灰化用製品を提供することも引き続き望まれている。最後に、過大な量のカルシウム塩とリン酸塩を必要とせず、また過度に長い、頻繁もしくは順番の露出時間を必要としない、安定な一剤型の再石灰化用製品を用いた歯のエナメル質の再石灰化方法も引き続き求められている。

上述した問題点の多くを克服する一剤型または二剤型の再石灰化／石灰化用製品が、同一譲受人の係属中米国特許出願第08/512,473号（1995年8月8日出願）、第08/465,875号（1995年6月6日出願）、第08/512,286号（1995年8月8日出願）、および第08/512,287号（1995年8月8日出願）に開示されている。

米国特許出願第08/512,473号は、表面下病変部を再石灰化するための一剤型および二剤型製品とその使用方法を開示している。この一剤型および二剤型製品は、少なくとも1種の水溶性カルシウム塩、カルシウム塩以外の少なくとも1種の水溶性2価金属塩および少なくとも1種の水溶性リン酸塩を含有する。二剤型製品では、カルシウム塩と2価金属塩は第1の別個の要素(component)に配置され、リン酸塩は第2の別個の要素に配置される。この二剤型製品はさらに第1要素と第2要素を該製品から同時に分配（小出し）することができる分配手段(dispensing means)を備えていてもよく、それにより分配された第1要素と第2要素を処置する歯に同時に接触させることができる。この一剤型および二剤型製品に使用されている塩を混合することにより形成した水溶液は、約4.0～7.0のpHを有する。

米国特許出願第08/465,875号は、歯のエナメル質を再石灰化するための二剤型製品およびその使用方法を開示しており、この製品は、少なくとも1種の水溶性カルシウム塩を含有する第1の別個の要素と、少なくとも1種の水溶性リン酸塩

および少なくとも1種の水溶性フッ化物塩を含有する第2の別個の要素とを含んでいる。この製品はさらに第1要素と第2要素を該製品から同時に分配することができる手段を備えていてもよい。この製品の第1要素と第2要素はそれぞれ、この2つの要素を混合して1つの混合水溶液を形成した時に、この水溶液のpHが約4.5~10.0となるようなpHを有する。

米国特許出願第08/512,286号は、歯の表面下病変部を再石灰化するためのチューインガム製品とその使用方法とに関する。この製品は、少なくとも1種の水溶性カルシウム塩とカルシウム以外の2価金属の少なくとも1種の無毒な水溶性の塩とからなる水溶性カチオン性部分；少なくとも1種の水溶性リン酸塩を含有する水溶性アニオン性部分；およびガム・ベース、を含んでいる。アニオン性部分とカチオン性部分は、製品を水および／または唾液の存在下で噛むことでアニオン性部分とカチオン性部分が同時に水および／または唾液中に放出され、それと混合水溶液を形成するように、該製品内に配置される。アニオン性部分とカチオン性部分はそれぞれ、水および／または唾液中に溶解した時に、生成した混合水溶液のpHが約4.0~7.0となるようなpHを有する。

米国特許出願第08/512,287号は、表面下病変部を再石灰化するための一剤型非水製品とその使用方法とに関する。この製品は、少なくとも1種の水溶性カルシウム塩；少なくとも1種の水溶性リン酸塩；安定剤もしくは親水性の非水水溶性ビヒクルのいずれか；ならびに任意に少なくとも1種のフッ化物塩、を含有する。これらの成分を水または唾液と混合して混合水溶液を形成すると、生成した水溶液のpHは約4.5~10.0となる。

上述した出願に開示された一剤型または二剤型製品では、製品を使用するまではカチオン性要素とアニオン性要素が互いに分かれて保持される。また、処置する歯の表面にカチオンとアニオンが同時に供給される。これらの因子が、該水溶液のpHと場合によっては少なくとも1種の水溶性2価金属塩の使用とあいまって、カチオンとアニオンが沈殿を受ける前に歯の表面を通して表面下に拡散するのに十分な時間を持つようにするのを助ける。

エナメル質またはソウゲ質の石灰化または再石灰化が起きるためには、唾液中のカルシウムとリン酸の両イオンの濃度が、カルシウムヒドロキシアパタイト、

リン酸八カルシウム、リン酸二カルシウム二水和物、または他の形態の不溶性リン酸カルシウム塩の生成に対して溶液を飽和させるのに必要な濃度より高くなければならない。約6.5 より高pHでは、これらの要件は正常なヒトの唾液中に見られるカルシウムおよびリン酸イオンのレベルで満たされる。しかし、正常なヒトの唾液中のカルシウムおよびリン酸のイオン濃度はそれほど高くないので、約6.5 より高pHでも、正常な唾液により生ずる石灰化の速度は、この過程の触媒作用をするフッ化物が共存していても非常に遅い。しかも、唾液のpHが約7より高くなると、カルシウムイオンとリン酸イオンの濃度を唾液中に普通に存在する濃度をはるかに超えるように増大させても、再石灰化は著しくは増大しなくなる。約7より高いpHレベルでは、リン酸カルシウム塩の不溶性が高まるため、極めて急速な沈殿が起こり、これらのイオンが歯に浸透する時間がなくなるからである。

約7より低pHでは、唾液中のカルシウムおよびリン酸の両イオンの濃度がリン酸二カルシウム二水和物の生成に対して溶液を飽和させるのに必要な濃度より高い場合に限って顕著な再石灰化が起こる。このようなpH条件下では、唾液中の過飽和度を増大させることにより再石灰化を加速することができることが実証された。リン酸二カルシウムの溶解度はpHが低下するほど高くなるので、過飽和量のカルシウムイオンとリン酸イオンを含有するpHが4.5~7.0の範囲内の溶液で病変部を再石灰化する場合には、再石灰化過程を最大にするのに必要なカルシウムイオンの最適濃度は、pHが低くなるほど増大することが判明した。約4.0より低pHでは、リン酸二カルシウム二水和物が過飽和溶液からの安定な沈殿種になる。このようなpH条件下では、溶液を飽和させるのに非常に高濃度のカルシウムおよびリン酸イオンが必要になる。このようなpH条件下では、かなり高いカルシウムイオンおよびリン酸イオン濃度でも、溶液が飽和濃度に達せず、処置されている歯の鉱物質脱落が起こる危険性が本当にある。

非常に高濃度のカルシウムイオンとリン酸イオンの同時供給は、両イオンが歯に浸透することができる前のカルシウム塩の早期の沈殿、または歯のエナメル質またはゾウゲ質の孔の入口を塞いでそれ以上の再石灰化を妨げるような早期の沈殿を生じうることも見出された。



かくして、時期尚早の沈殿を抑制するには、溶解したカルシウムイオンまたは溶解したリン酸イオンのいずれかの濃度を制限する必要があるという点にも明らかに問題がある。これは、ひるがえって、達成可能な石灰化または再石灰化の最大速度が不利な制限を受けることが予測されることになる。

また、非常に高濃度のカルシウムイオンとフッ素イオンの使用は、これらの両イオンが歯に浸透することができる前にフッ素イオンの早期の沈殿を生ずることがある。既に述べたように、フッ素イオンは自然の再石灰化過程を増進させることができる。それには、十分なレベルのフッ素イオンが存在することが一般に要求される。カルシウムカチオンとフッ素アニオンは、水に難溶性の塩であるフッ化カルシウムを形成して沈殿する。フッ化カルシウムの生成は、再石灰化過程での使用に利用可能な遊離のフッ素アニオンの量を減少させるので望ましくない。従って、歯を処置するのに使用する溶液が、表面下病変部の再石灰化を増進するのに十分なレベルの溶解状態のフッ素アニオンを含有している再石灰化用の製品を提供することが望ましい。

上述した本願と同一譲受人の係属中の米国特許出願に開示された再石灰化用の製品は安定であるが、カチオンおよびアニオン、特にフッ素アニオンの早期沈殿の危険性が最小限となった別の製品を提供することがなお望ましい。

よって、本発明の主目的は、カルシウムイオン、リン酸イオン、およびフッ素イオンを歯の表面下に効果的に取り込むことができる、人間の歯の再石灰化と鉱物質脱落予防のための製品および方法を提供することである。

本発明の別の目的は、カルシウム、リン酸、およびフッ素の各イオンが歯の表面下の内部に拡散するまではこれらのイオンの沈殿が実質的に避けられ、歯の表面下での再石灰化速度が低減することのない、人間の歯の再石灰化と鉱物質脱落予防のための製品および方法を提供することである。

本発明の別の目的は、過大な量の溶液または過度に長い頻繁な露出時間を必要としない、人間の歯の再石灰化と鉱物質脱落予防のための製品および方法を提供することである。

本発明の別の目的は、消費者が容易に使用でき、一般的な口腔清浄剤(dental cosmetics)と香りや見かけが著しく変わらない、人間の歯の再石灰化と鉱物質脱落

予防のための製品および方法を提供することである。

本発明のまた別の目的は、単一の容器、基体またはマトリックス中に保持可能で、歯の病変部の再石灰化と正常な歯のウ蝕原性病変の形成予防のための石灰化が可能な、改善された製品と、かかる製品の製造方法を提供することである。

本発明の別の目的は、最初に中間体として無定形リン酸カルシウム塩を生成せずに、歯の表面下でヒドロキシアパタイトを直接形成することができる、再石灰化／石灰化用の製品および方法を提供することである。

本発明の別の目的は、第1部分にカルシウム塩を含有し、第2部分にはリン酸塩を含有する二剤型の再石灰化／石灰化用の製品であって、製品を口腔に導入するまでは第1部分と第2部分は分離しているが、口腔内での使用時には製品から第1部分と第2部分が同時に分配される製品と、その使用方法を提供することである。

本発明のさらに別の目的は、前述した目的に述べた特徴を持つ、練り歯磨き、ゲル剤、専門家用ゲル剤、クリーム剤、口内洗浄剤、うがい液などの形態の製品を提供することである。

本発明の別の目的は、前述した目的に述べた特徴を持つ製品を用いた再石灰化／石灰化方法を提供することである。

本発明のさらに別の目的は、前述した目的に述べた特徴を持ち、製品中の有効成分がフッ化物である、改善された製品および方法を提供することである。

本発明に従って達成される上記およびその他の目的は以下の説明から容易に理解されうる。

#### 発明の要約

本発明は、上述した問題点を克服し、前記目的を達成する、効果的な再石灰化／石灰化用の液状製品とその使用方法を提供する。

具体的には、本発明は、

(a) 少なくとも1種の部分水溶性カルシウム塩を含有するカチオン性要素(cationic component) ;

(b) 少なくとも1種の水溶性リン酸塩と少なくとも1種の水溶性フッ化物塩とを含有するアニオン性要素(anionic component) ; および

(c)要素(a)と(b)とを分けるように配置された隔離手段；

を含み、

ここで、要素(a)および(b)は、要素(a)および(b)を水および／または唾液と混合することにより形成した混合水性組成物のpHが約4.0～10.0となるような水中でのpHを有し；

さらに、製品中の該カルシウム塩の含有量は、該混合水性組成物中で該カルシウム塩の一部は溶解カルシウムカチオンとして存在し、その別の一部は未溶解のカルシウム塩として存在するような量であり、該混合水性組成物はさらに該リン酸塩から遊離したリン酸アニオンと該フッ化物塩から遊離したフッ素アニオンとを含有する、

歯の表面下病変部の再石灰化および／または露出ソウゲ質細管の石灰化のための液状製品を提供する。

本発明では、前記混合水性組成物を歯に適用した時に、この水性組成物中のカルシウムカチオンとリン酸およびフッ素アニオンとが直ぐに沈殿するのではなく、まず歯の表面を通してその表面下および／またはソウゲ質に拡散し、そこでこれらの両イオンが化合して鉱物質脱落した表面下病変部および／または露出したソウゲ質細管の上で不溶性沈殿を形成する。

本発明は、約4.0～10.0のpHで部分水溶性(partial water-solubility)を有する少なくとも1種のカルシウム塩をカチオン性要素に使用することにより、カルシウムカチオンとリン酸およびフッ素アニオンが歯の表面を通して表面下および／またはソウゲ質に拡散してしまうまで、これらのイオンの沈殿を上記のように遅らせることができるという知見に基づいている。本発明の製品のカチオン性要素に部分水溶性のカルシウム塩を使用することで、歯の処置に使用する混合水性組成物中のカルシウムカチオンとリン酸およびフッ素アニオンを、これらのカチオンおよびアニオンが歯の表面を通してその表面下および／またはソウゲ質に拡散させるのに十分な時間のあいだ可溶性の状態にとどめておくことができ、拡散した表面下および／またはソウゲ質で、これらのイオンが反応して、鉱物質脱落した病変部および／または露出したソウゲ質細管の上で不溶性の沈殿を形成する。

本発明はまた、本発明の製品における少なくとも1種の部分水溶性カルシウム塩の使用により、代わりに水溶性カルシウム塩を使用した場合に比べて、処置される歯による吸収に利用できる遊離フッ素アニオンのレベルがより高くなるという知見にも基づいている。

即ち、本発明で部分水溶性カルシウム塩を使用することの重要な利点は、いかなる時点でも、低濃度のカルシウムカチオンがリン酸アニオンまたはフッ素アニオンのいずれかを不溶化することがなく、これらのカチオンとアニオンの両方が再石灰化および／または石灰化過程に使用されることである。

本発明における部分水溶性カルシウム塩の使用により得られる別の利点は、過大な濃度のカルシウムカチオンがいかなる時点でも唾液に放出される危険を伴わずに、高濃度の未溶解カルシウム塩を歯磨き用処方に添加できることである。

本発明で部分水溶性カルシウム塩を使用することにより得られるさらなる利点は、混合水性組成物中のカルシウムカチオンが消費される（即ち、沈殿する）につれて、未溶解のカルシウム塩が追加のカルシウムカチオンを該組成物に放出することができるので、再石灰化および／または石灰化過程の速度が維持されることである。

本発明で部分水溶性カルシウム塩を使用することの特に重要な別の利点は、歯の処置に使用する水性組成物中において、カルシウム塩が放出するカルシウムカチオンの量が、再石灰化を促進するには十分であるが、フッ素アニオンを沈殿させるには不十分な量であることである。即ち、最大濃度のフッ素アニオンが、この組成物を歯に適用する間、歯による吸収に利用可能な状態に保持される。

従って、本発明における部分水溶性カルシウム塩の使用は、再石灰化および／または石灰化過程の全過程を通してカルシウムカチオンの最適レベルに確実に近づけるための実際的な手段となる。

前述したように、本発明の製品は、部分水溶性のカルシウム塩、水溶性のリン酸塩およびフッ素化剤の組合わせを用いて歯を再石灰化および／または石灰化する。フッ化物それ自体は公知の再石灰化剤である。本発明におけるカルシウム塩およびリン酸塩の供給は、フッ化物の効力を強める作用をする。練り歯磨きによるブラッシングや、うがい液によるうがいの際の露出時間は短いので、活性なフ

ッ化物の不存在下では、このような製品による著しい再石灰化は起こらないと考えられる。

本発明の製品は、上述したような従来の製品に比べて実質的に改善された再石灰化および石灰化を与える。

また、本発明の方法は、歯の表面での再石灰化ではなく表面下での再石灰化を行うので、上述した従来の方法の欠点を克服する。ウ蝕（虫歯）の始まりは歯のエナメル質の表面下での鉱物質脱落であるので、表面下での再石灰化は、歯の永久的な構造上の損傷が起こる前にウ蝕病変を阻止して補修する。

さらに、本発明の方法は、エナメル質表面の準備、歯冠被せ、またはウ蝕生成物の除去を必要としない。

また、消費者はその歯のケアの習慣を実質的に変更せずに本発明の方法を便利に実施することができる。

#### 発明の詳細な説明

上述したように、本発明は、歯の表面下病変部の再石灰化および／または露出したソウゲ質細管の石灰化のための液状製品とその使用方法とを提供する。

ここで用いた「液状」なる用語は、溶液、濃厚液、ペースト（練り歯磨き）、ゲル、クリーム等のような稠度（コンシステンシー）を有する材料を意味する。

本発明の製品は、カチオン性要素、アニオン性要素、およびカチオン性要素とアニオン性要素とを分ける隔離手段から構成される。カチオン性要素は、少なくとも1種の部分水溶性カルシウム塩と、好ましくはカルシウム塩以外の少なくとも1種の無毒な水溶性2価金属塩とを含有する。アニオン性要素は、少なくとも1種の水溶性リン酸塩と、少なくとも1種の水溶性フッ化物塩とを含有する。隔離手段は、アニオン性要素とカチオン性要素がいずれも溶解しない液状媒質の形態、または物理的バリアーの形態でよい。

本明細書で用いたカルシウム塩成分に対する「部分水溶性」なる用語は、カルシウム塩の溶解度が、pH約7.0で温度約25℃の水溶液中でのリン酸二カルシウム二水和物の溶解度より大きい、このような水溶液中で約1400 ppmより多量のカルシウムカチオンを放出するような溶解度より小さいことを意味する。pH約7.0で温度約25℃の水溶液中で、リン酸二カルシウム二水和物は一般に約40 ppm

のカルシウムカチオンを放出する。従って、本発明で用いるカルシウム塩は一般に、pH約7.0、温度約25℃の水溶液中で、約40 ppmより多いが、約1400 ppmより多くない量のカルシウムカチオンを放出する（遊離させる）ことができるような溶解度を有する。好ましくは、本発明で使用するカルシウム塩は、上記水溶液中で約100 ppm から約1400 ppm以下のカルシウムカチオンを放出するような溶解度を有する。

本明細書において、リン酸塩、フッ化物、および本発明で使用するのに適した2価金属塩に関して用いた「水溶性」なる用語は、これらの塩がいずれも、温度約25℃でpH約7.0の水溶液中に少なくとも約1400 ppmのイオンを放出することができるような溶解度を意味する。

好適態様において、本発明の製品は、水、水中で該カルシウム塩により放出されたある濃度の溶解したカルシウムカチオン、およびある濃度の未溶解形態のかかるカルシウム塩を含有する。好ましくは、本発明の製品のカチオン性要素およびアニオン性要素はいずれも水性であり、カチオン性要素は、該カルシウム塩により放出された溶解したカルシウムカチオンを約0.14重量%以下、より好ましくは約0.08重量%以下、最も好ましくは約0.01~0.05重量%と、このカルシウム塩の未溶解形態を約0.05重量%以上、より好ましくは約0.20重量%以上、最も好ましくは約0.20~0.30重量%含有する。

本発明の製品は、一剤型（一液型）製品の形態でも、または二剤型（二液型）製品の形態でもよい。好ましくは、本発明の製品は二剤型製品の形態である。

本発明の一剤型製品は、隔離手段として作用する非水親水性液状キャリア媒質中に懸濁させたカチオン性要素とアニオン性要素とを含有する。この一剤型製品を水および／または唾液と混合すると、液状キャリア媒質がカチオン性要素とアニオン性要素を水および／または唾液中に放出して、混合水性組成物を生成させる。好適態様では、液状キャリア媒質は水および／または唾液中にアニオン性要素とカチオン性要素とを同時に放出する。

本発明の二剤型製品は第1と第2の独立した（別個の）部分を含み、第1の独立部分はカチオン性要素を含み、第2の独立部分はアニオン性要素を含む。隔離

手段で第1および第2の独立部分を互いから分けている。本発明の二剤型製品で

は、アニオン性要素とカチオン性要素はどちらも液状形態である。アニオン性要素とカチオン性要素は、両方とも水性または非水液体でよく、或いは一方の要素が水性で他方の要素が非水であってもよい。既に述べたように、本発明の製品の好適態様では、アニオン性要素とカチオン性要素はともに水性である。

二剤型製品においてカチオン性要素とアニオン性要素がどちらも水性であるなら、隔離手段は第1および第2の独立部分を互いから分ける物理的バリアーである。カチオン性要素とアニオン性要素の一方または両方が非水であるなら、隔離手段は固体の物理的バリアーでも、またはカチオン性要素とアニオン性要素との相互不溶性により形成した非固体のバリアーでもよい。本発明の二剤型製品は、この製品からアニオン性要素とカチオン性要素を分配する分配手段も含んでいる。好適態様においては、分配手段は製品からアニオン性要素とカチオン性要素を同時に分配することができる。本発明の範囲内の製品を使用する準備が整ったら、カチオン性要素とアニオン性要素を水および/または唾液と一緒に混合して、上で既に述べた混合水性組成物を形成する。アニオン性要素とカチオン性要素は、これらの部分を口腔に導入する時か、口腔に導入する直前だけに混合する。

本発明の製品のカチオン性要素とアニオン性要素のそれぞれの水中でのpHは、混合水性組成物のpHが約4.0~10.0、好ましくは約4.0より大で約7.0まで、より好ましくは約4.5~6.5、そして最も好ましくは約5.00~5.75となるようなものでなければならない。

部分水溶性カルシウム塩は、該混合水性組成物中で、このカルシウム塩の一部(第1部分)は溶解したカルシウムカチオンとして存在し、このカルシウム塩の別の部分(第2部分)は未溶解のカルシウム塩として存在するような量で、本発明の組成物に存在させる。混合水性組成物は、好ましくは約100 ppm から約1400 ppm以下まで、より好ましくは約100 ppm から約800 ppm 以下まで、最も好ましくは約100 ppm から約500 ppm までの溶解カルシウムカチオンを含有しよう。また、混合水性組成物は、好ましくは少なくとも約500 ppm、より好ましくは少なくとも約2000 ppm、最も好ましくは約2000 ppmから約3000 ppmまでの未溶解カル

シウム塩を含有しよう。

製品が二剤型製品であって、その中のカチオン性要素が水性である場合には、

かかる水性カチオン性要素が溶解カルシウムカチオンと未溶解カルシウム塩とを含有していよう。水性カチオン性要素中の溶解カルシウムカチオンの量は、カチオン性要素の重量に対して好ましくは約0.14%以下、より好ましくは約0.08%以下、最も好ましくは約0.01~0.05%である。また、この水性カチオン性要素中の未溶解カルシウム塩の量は、カチオン性要素の重量に対して好ましくは約0.05%以上、より好ましくは約0.20%以上、最も好ましくは約0.20~0.30%である。

リン酸塩とフッ化物塩はそれぞれ、前記混合水性組成物がさらに溶解リン酸アニオンと溶解フッ素アニオンとを含有するような量で本発明の製品中に存在させる。アニオン性要素が水性である本発明の二剤型製品では、かかる水性アニオン性要素はまた溶解リン酸アニオンと溶解フッ素アニオンとを含有していよう。

混合水性組成物は好ましくは約100 ppm 以上、より好ましくは約 500~40,000 ppmのリン酸アニオンと、好ましくは約 100~5000 ppm、より好ましくは約 850~2000 ppmのフッ素アニオンとを含有しよう。

上述したように、本発明の製品はさらに、カルシウム以外の2価金属の無毒な水溶性塩を少なくとも1種含有しうる。この2価金属塩を使用する場合、これは2価金属カチオンを放出し（遊離させ）、この2価金属カチオンは、混合水性組成物を、カルシウムカチオンとリン酸およびフッ素アニオンとの間の急速な沈殿生成に対して安定化するのを助ける。それにより、再石灰化作用のあるカチオンとアニオンは、歯の表面を通過して鉱物質脱落した表面下病変部および／または露出したソウゲ質細管まで拡散することができ、歯の表面に結合した沈殿が生成する危険性が減少する。その結果、有効量の2価金属カチオンを使用すると、表面下病変部はより効果的に再石灰化または減感作され、および／または露出したソウゲ質細管はより効果的に石灰化される。

2価金属塩を使用する場合、好ましくは混合水性組成物が2価金属塩から放出された2価金属カチオンを約100 ppm 以上、より好ましくは約 500~40,000 ppm 含有するような量で2価金属塩を本発明の製品中に存在させる。



好ましい本発明の製品は、約0.05～15.0重量%、より好ましくは約0.10～10.0重量%のカルシウム塩；約0.05～15.0重量%、より好ましくは約0.10～10.0重量%のリン酸塩；および約0.01～5.0重量%、より好ましくは約0.02～2.0重量%

のフッ化物塩を含有する。好適態様においては、本発明の製品はさらに、少なくとも0.001重量%、好ましくは約0.0001～2.0重量%、より好ましくは約0.01～1.0重量%の前述した2価金属塩を含有する。

本発明の製品におけるカルシウム塩：リン酸塩の含有量のモル比は、好ましくは約0.01：1ないし約100：1である。最も好ましくは、本発明の製品中でのカルシウム塩の濃度とリン酸塩の濃度は好ましくは本質的に同じである。カルシウム塩の濃度は常にこの塩の溶解度を超えているのに対し、リン酸塩の濃度はその溶解度と同じか、それより高濃度であってもよい。

本発明で使用するのに適した部分水溶性のカルシウム塩の非制限的な例としては、硫酸カルシウム、無水硫酸カルシウム、硫酸カルシウム半水和物、硫酸カルシウム2水和物、リンゴ酸カルシウム、酒石酸カルシウム、マロン酸カルシウム、コハク酸カルシウム、およびこれらの混合物が挙げられる。硫酸カルシウムが好ましい。

本発明の製品の部分水溶性カルシウム塩成分は、例として、例えば酒石酸のような酸と、例えば硝酸カルシウムのような水溶性カルシウム塩との混合物を調製し、必要に応じてpHを調整することにより、その場で調製することもできる。

本発明において「共通イオン効果」と呼ばれる原理を利用して、本発明で用いる部分水溶性カルシウム塩の溶解度をコントロールし、カルシウム放出量とフッ化物安定性を最適化することができる。共通イオン効果を得るには、本発明の製品または溶液に、その特定の製品または溶液に使用したカルシウム塩に存在するアニオンと同一アニオンの塩を添加することができる。本発明では、ナトリウム、カリウム、およびアンモニウム塩が、共通イオン効果を得るための使用に好適である。しかし、他の機能を果たす成分の一部であるアニオンを添加することもできる。例えば、硫酸カルシウムを基剤とする処方における硫酸マグネシウムの使用は、必要な硫酸アニオンの少なくとも一部を供給しよう。

本発明で使用するための適当な水溶性無機リン酸塩の例としては、例えば、オルトリン酸カリウム、ナトリウムもしくはアンモニウム等のオルトリン酸のアルカリ金属塩およびアンモニウム塩；リン酸一カリウム；リン酸二カリウム；リン酸三カリウム；リン酸一ナトリウム；リン酸二ナトリウムおよびリン酸三ナトリ

ウムが挙げられる。

本発明で使用するための適当なフッ化物塩としては、フッ化ナトリウム、カリウム、リチウムもしくはアンモニウムのようなアルカリ金属フッ化物；フッ化錫；フッ化インジウム；フッ化ジルコニウム；フッ化銅；フッ化ニッケル；フッ化パラジウム；フルオロジルコン酸ナトリウム、カリウムもしくはアンモニウムまたはフルオロジルコン酸錫のようなフルオロジルコン酸塩；フルオロケイ酸塩；フルオロホウ酸塩；ならびにフルオロ亜錫酸塩が挙げられる。

公知のアミンフッ化物のような有機フッ化物も本発明の製品で使用するのに好適である。

モノフルオロリン酸ナトリウム、モノフルオロリン酸リチウムおよびモノフルオロリン酸カリウム等の水溶性のアルカリ金属モノフルオロリン酸塩（モノフルオロリン酸ナトリウムが好ましい）も使用できる。また、例えば、モノフルオロリン酸アンモニウム、モノフルオロリン酸アルミニウム等を含む他の水溶性モノフルオロリン酸塩も使用できる。モノフルオロリン酸塩をフッ化物供給源として二相型の製品に使用する場合、本発明から逸脱せずに、この化合物をカルシウムカチオンと一緒に第1相中に存在させることができる。ただし、これは難溶性のフッ化カルシウムの生成の結果としてフッ化物の損失を生ずる可能性があるため、あまり望ましくはない。

本発明の製品中に使用することができる2価金属塩は、カルシウム、リン酸およびフッ素の各イオンが歯の内部に拡散する前にすぐにまたは早期に沈殿しないように、これらのイオンを安定化する、任意の水溶性の無毒な2価金属化合物でよい。ただし、実際には、マグネシウム、ストロンチウム、錫および亜鉛よりなる群から選ばれた少なくとも1種の金属が、この系の安定化に最も有効な2価金属であり、中でもマグネシウムが好ましいことが判明した。

適当なマグネシウム化合物としては、例えば、酢酸マグネシウム、硫酸マグネシウムアンモニウム、安息香酸マグネシウム、臭化マグネシウム、ホウ酸マグネシウム、クエン酸マグネシウム、塩化マグネシウム、グルコン酸マグネシウム、グリセロリン酸マグネシウム、水酸化マグネシウム、ヨウ化マグネシウム、酸化マグネシウム、プロピオン酸マグネシウム、D-乳酸マグネシウム、DL-乳酸マグネシウム、オルトリン酸マグネシウム、フェノールスルホン酸マグネシウム、ピロリン酸マグネシウム、硫酸マグネシウム、硝酸マグネシウム、および酒石酸マグネシウムが挙げられる。好ましいマグネシウム化合物は塩化マグネシウム、酢酸マグネシウムおよび酸化マグネシウムである。

適当なストロンチウム化合物としては、例えば、酢酸ストロンチウム、硫酸ストロンチウムアンモニウム、安息香酸ストロンチウム、臭化ストロンチウム、ホウ酸ストロンチウム、カプリル酸ストロンチウム、炭酸ストロンチウム、クエン酸ストロンチウム、塩化ストロンチウム、グルコン酸ストロンチウム、グリセロリン酸ストロンチウム、水酸化ストロンチウム、ヨウ化ストロンチウム、酸化ストロンチウム、プロピオン酸ストロンチウム、D-乳酸ストロンチウム、DL-乳酸ストロンチウム、ピロリン酸ストロンチウム、硫酸ストロンチウム、硝酸ストロンチウム、および酒石酸ストロンチウムが挙げられる。好ましいストロンチウム化合物は酢酸ストロンチウム、塩化ストロンチウムおよび硝酸ストロンチウムである。

適当な錫化合物としては、例えば、酢酸第一錫、硫酸第一錫アンモニウム、安息香酸第一錫、臭化第一錫、ホウ酸第一錫、炭酸第一錫、クエン酸第一錫、塩化第一錫、グルコン酸第一錫、グリセロリン酸第一錫、水酸化第一錫、ヨウ化第一錫、酸化第一錫、プロピオン酸第一錫、D-乳酸第一錫、DL-乳酸第一錫、オルトリン酸第一錫、ピロリン酸第一錫、硫酸第一錫、硝酸第一錫、および酒石酸第一錫が挙げられる。好ましい錫化合物は塩化第一錫である。

適当な亜鉛化合物としては、例えば、酢酸亜鉛、硫酸亜鉛アンモニウム、安息香酸亜鉛、臭化亜鉛、ホウ酸亜鉛、クエン酸亜鉛、塩化亜鉛、グルコン酸亜鉛、グリセロリン酸亜鉛、水酸化亜鉛、ヨウ化亜鉛、酸化亜鉛、プロピオン酸亜鉛、

D-乳酸亜鉛、DL-乳酸亜鉛、ピロリン酸亜鉛、硫酸亜鉛、硝酸亜鉛、および酒石酸亜鉛が挙げられる。好ましい亜鉛化合物は酢酸亜鉛、塩化亜鉛、硫酸亜鉛、および硝酸亜鉛である。

前述したように、本発明の一剤型製品に使用する隔離手段は、好ましくは非水の親水性液状キャリア媒質であり、「液状」なる用語は既に説明した意味である。このような非水液状キャリア媒質は、練り歯磨き、ゲル、クリーム、口内洗浄

液およびうがい液のような歯科用（歯磨き用）製品に一般に使用されている任意のキャリア媒質を包含する。適当な非水キャリア媒質の例としては、例えば、エチルアルコール、グリセリンおよびプロピレングリコールのような非水溶媒が挙げられる。好ましくは、非水の親水性液状キャリア媒質は、分子量約400 のポリエチレンオキシド（"カーボワックス400"なる商品名でも知られている）である。

既に述べたように、本発明の二剤型製品では、カチオン性要素とアニオン性要素は、両方とも水性または非水性であってもよく、または一方の要素が水性で、他方の要素が非水性であってもよい。

本発明の二剤型製品において、カチオン性要素とアニオン性要素の一方または両方が水性である場合には、カチオン性要素とアニオン性要素とを製品から分配して、両要素を単に混合することにより混合水性組成物を形成することができる。どちらの要素とも水性ではない場合には、分配された2つの要素を口内で唾液および／または水と混合するか、外部供給源から供給された水と混合することにより、混合水性組成物を形成することができる。

歯に適用するには完全に水性の組成物が本発明では好ましいが、非水溶媒を水および／または唾液と組合わせて使用して、水性／非水媒質を形成してもよい。適当な非水溶媒としては、例えば、エチルアルコール、グリセリンおよびプロピレングリコールが挙げられる。本発明で使用するのに適した溶媒系は、口内での使用に安全なものである。

既に述べたように、カチオン性要素およびアニオン性要素を水および／または唾液と混合することにより形成された混合水性組成物は、pHが約4.0~10.0、好ましくは約4.0より大で約7.0以下、より好ましくは約4.5~6.5、そして最

も好ましくは約 5.0~5.75である。このような範囲内の pH では、歯のエナメル質の表面下病変部の再石灰化および／または露出したソウゲ質細管の石灰化に必要な時間のあいだ十分なカルシウムカチオン、リン酸アニオンおよびフッ素アニオンが可溶性の状態にとどまる。混合水性組成物の pH が約 3 より低いと、鉱物質脱落が急速に起こるようになる。約 2.5 より低い pH は安全性の観点から望ましくない。

混合水性組成物の pH は、当業界で周知の方法により所望の pH に調整すること

ができる。pH は、口腔内での使用に対して安全で、その使用量で所望の pH を与える任意の酸の添加により低下させることができる。適当な酸の例としては、酢酸、リン酸、クエン酸およびリンゴ酸を挙げることができる。

本発明における混合水性組成物とそれから形成された不溶性沈殿は、どちらも毒性が許容できるレベルでなければならず（即ち、存在する各イオンが、再石灰化／石灰化過程で使用する量で無毒でなければならず）、またどちらも口腔環境において他の点でも適合性がなければならない。

本発明はさらに、少なくとも 1 本の歯の表面下に生じた 1 または 2 以上の病変部の再石灰化ならびに／または少なくとも 1 本の歯のソウゲ質部分における 1 もしくは 2 以上の露出細管の石灰化を達成する方法を提供する。広義には、本発明の方法は下記工程を含む：

(1) 既に説明した混合水性組成物を用意し；そして

(2) カルシウムカチオン、リン酸アニオンおよびフッ素アニオンを、歯の表面を通して表面下および／またはソウゲ質部分に拡散させるのに十分な時間だけ、この混合水性組成物を前記の歯に適用し、ここで前記カチオンおよびアニオンは、該表面下で沈殿して該病変部を再石灰化するように該病変部上で不溶性塩を形成するか、および／またはソウゲ質部分で沈殿して該露出細管を石灰化するように該露出細管上で不溶性塩を形成する。

混合水性組成物は、好ましくは少なくとも約 10 秒間、より好ましくは少なくとも約 30 秒間、そして最も好ましくは少なくとも約 1 分間、歯に適用する。前記アニオンおよびカチオンをソウゲ質および／または表面下病変部に拡散させるのに

十分な時間があくように各イオンの沈殿が遅くなるのは、本発明で部分水溶性カルシウム塩を使用することで少なくとも部分的には生まれる利点である。2価金属塩の存在により、この沈殿の遅れはさらに増進する。

混合水性組成物のpHは、これを口腔内に導入した後、または口腔内で最初に生成した後も、比較的一定にとどまる。条件によっては、このpHでフッ化リン酸カルシウムが容易に沈殿するが、全く意外にも、歯に適用する前に一部の沈殿がすぐに、そして少しだけ起こることがあっても、実質的により多量のカルシウム、リン酸およびフッ素の各イオンが溶液状態にとどまって、歯の内部に拡散し

、鉱物質脱落した歯のエナメル質を再石灰化する。上述したように、この沈殿の遅れは、本発明で部分水溶性カルシウム塩を使用することに少なくとも部分的には起因し、2価金属塩も重要な役割を果たす。

一般に、部分水溶性カルシウム塩は、混合水性組成物中の溶解カルシウムカチオンの量が、この混合水性組成物の形成後約1分までの間は、混合水性組成物中の溶解フッ素アニオンの濃度が製品中のフッ化物塩のフッ素アニオンの少なくとも75%に等しくなるようにする量となるようにする。

アニオン性要素が水性で、溶解フッ素アニオンとしてフッ化物塩を含有している場合、本発明の混合水性組成物は、混合水性組成物を形成した後約1分までの間は、水性アニオン性要素中のフッ素アニオンの濃度の少なくとも約75%に等しいフッ素アニオン濃度を有することが認められた。換言すると、水性アニオン性要素中のフッ素アニオンの少なくとも約75重量%は、混合水性組成物中で歯への吸収に利用可能な状態にとどまる。これは、本発明の製品および方法により得られる重要な1つの利点である。

従って、本発明の製品において部分水溶性カルシウム塩を使用すると、より高濃度の遊離フッ素アニオンを混合水性組成物に存在させて、吸収に利用することが可能となる。

既に述べたように、本発明における部分水溶性カルシウム塩の使用はまた、混合水性組成物中のカルシウムカチオンが沈殿するにつれて、再石灰化および/または石灰化過程の速度を保持するように、未溶解のカルシウム塩が追加のカルシ

ウムカチオンを該組成物に放出するという利点も与える。

本発明の二剤型水性製品を使用する場合、第1部分と第2部分との混合から、得られた混合水性組成物を歯に適用するまでの時間は、1分を超えるべきではなく、好ましくは1分未満である。練り歯磨き、ゲル等では、混合は歯磨き（ブラッシング）の間に歯の表面上で行われる。本発明の重要な特徴は、アニオン性要素とカチオン性要素とを混合し、得られた混合水性組成物を歯にすばやくかつタイムリーに適用すると、各イオンが歯の表面を通して歯のソウゲ質および／または表面下に拡散して、歯のソウゲ質および／または表面下のエナメル質内で、これらのイオンがリン酸カルシウム、フッ化カルシウム、およびカルシウムフルオ

ロアパタイトを沈殿するようになることである。ただし、このような沈殿が起こる前に、混合水性組成物を歯にすばやく適用しなければならない。

本発明で形成された再石灰化性-石灰化性の沈殿は、フッ素イオンが混入したリン酸カルシウムまたはヒドロキシアパタイト（自然の歯のエナメル質の成分）である。本発明で用いる混合水性組成物中にフッ素イオンが存在するため、再石灰化により形成されたエナメル質は、本来のエナメル質に比べて鉱物質脱落に対する耐性が高い。従って、本発明に従った混合水性組成物の使用は、エナメル質を再石灰化するだけでなく、こうして再石灰化されたエナメル質を、元のエナメル質に比べてその後の鉱物質脱落に対する耐性をより高くする。

好適態様では、本発明の製品は、練り歯磨き、ゲル剤（ゲル状歯磨き）、専門家用ゲル剤、クリーム剤、口内洗浄液（mouthwash）またはうがい液（mouthrinse）の形態をとる。より好ましくは、本発明の製品は、アニオン性要素とカチオン性要素がどちらも水性の二剤型水性製品の形態をとる。

本発明の範囲内の二剤型水性製品は、次のようにして調製することができる。約0.05～15.0重量%の濃度で少なくとも1種の部分水溶性カルシウム塩を水性媒質中で混合して、カルシウムカチオンと未溶解のカルシウム塩とを含有するカチオン性水性組成物を形成する。このカチオン水性組成物には、カルシウム塩以外の少なくとも1種の水溶性2価金属塩を約0.001重量%以上、好ましくは約0.001～2.0重量%の濃度で添加することができる。約0.05～15.0重量%の濃度で少な

くとも1種の水溶性リン酸塩を別の水性媒質中に溶解させて、アニオン性水性組成物を形成する。このアニオン性水性組成物に、少なくとも1種の水溶性フッ化物塩を約0.01~5.0重量%の濃度で添加する。各組成物のpHは、混合後に、最終的な混合水性組成物のpHが約4.0~10.0の範囲内となるように調整する。この2つの水性組成物を次に混合すると、過剰な未溶解カルシウム塩を含有するフッ化リン酸カルシウム塩の安定な過飽和または過飽和に近い水性組成物が得られる。

既に説明したような有効なアニオン性およびカチオン性の塩に加えて、本発明の範囲内の練り歯磨き、ゲル剤およびクリーム剤製品はさらに、研磨剤約0.5~65重量%、好ましくは約5~40重量%；起泡剤(sudsing agent)約0.2~5重量

%；結合剤約0.1~5重量%；保湿剤0~50重量%；残部が水および微量成分を含有することが好ましい。水和シリカのような無機増粘剤を約1.0~10.0重量%の量で添加してもよい。

本発明で使用する適当な研磨剤としては、例えば、シリカキセロゲルが挙げられる。他の慣用の練り歯磨き用研磨剤も本発明の製品に使用でき、その例としては、 $\beta$ 相ピロリン酸カルシウム、リン酸二カルシウム二水和物、無水リン酸カルシウム、炭酸カルシウム、ケイ酸ジルコニウム、および熱硬化性重合樹脂等が挙げられる。シリカエーロゲルおよび不溶性メタリン酸ナトリウムのような不溶性メタリン酸塩も使用できる。2種以上の研磨剤の混合物も使用できる。シリカキセロゲル研磨剤が好ましい。

本発明で使用するのに好適な起泡剤としては、適度に安定で、適用の間中ずっと泡立ちを生ずるものがある。好ましくは、石鹼ではないアニオン性または非イオン性の有機合成洗淨剤を使用する。かかる洗淨剤の例は、アルキル基の炭素数が10~18のアルキル硫酸の水溶性塩（例、ラウリル硫酸ナトリウム）；炭素数10~18の脂肪酸のスルホン化モノグリセライドの水溶性塩（例、モノグリセライドスルホン酸ナトリウム）；タウリンの $C_{10}\sim C_{18}$ 脂肪酸アミドの塩（例、ナトリウムN-メチルタウレート）；イセチオン酸の $C_{10}\sim C_{18}$ 脂肪酸エステル塩；ならびに炭素数2~6の飽和モノアミノカルボン酸の炭素数12~16の実質的に飽和



の脂肪族アシルアミド（例、ナトリウム-N-ラウリルサルコシド）である。2種以上の起泡剤の混合物も使用できる。

結合剤は、本発明の製品を増粘して、これに望ましい粘稠性を付与するために添加することができる。好適な増粘剤としては、例えば、ナトリウムカルボキシメチルセルロースのようなセルロースエーテルの水溶性塩、ヒドロキシプロピルセルロース、およびヒドロキシエチルセルロースが挙げられる。カラヤゴム、アラビアゴム、カラギーナンおよびトラガカントゴムなどの天然のガム類も使用できる。コロイド状ケイ酸マグネシウムアルミニウム、シリカエーロゲル、シリカキセロゲル、ヒュームドシリカ、または他の微細シリカも、さらにキメを改善するために増粘剤の一部として使用することができる。好ましい増粘剤はキサントングムである。

本発明の練り歯磨きまたはゲル剤の態様には、かかる製品の固化を防止するため、ある種の保湿剤材料を含有させることも望ましい。適当な保湿剤としては、例えば、グリセリン、ソルビトール、ポリエチレングリコール、プロピレングリコールおよびその他の食用多価アルコール類や、それらの混合物が挙げられる。

本発明の範囲内の練り歯磨きまたはゲル状製品はまた、冬緑油、ハッカ油、スペアミント油、サッサfras油、および丁子（ちょうじ）油等の香料を含有しているもよい。

本発明の練り歯磨きまたはゲル状製品はさらに、サッカリン、デキストロース、レブロース、サイクラミン酸ナトリウム、およびアスパルターム等の甘味剤も含有しうる。砂糖と甘味料（例、スクラロース）との混合物も本発明で使用する事ができる。

本発明の歯磨き製品を透明または半透明のゲル剤の形態で製造することも可能である。これは、水-保湿剤系の屈折率を研磨剤および無機増粘剤（使用する場合）とマッチさせることにより達成される。

専門家用のゲル剤も歯磨き類と同様に処方することができるが、フッ化物の含有量をより高くする。この種の製品は、歯の清浄化ではなく、フッ素塗布だけを意図しているので、研磨剤やその他の清浄化剤を処方組成物中に含有させる必要

はない。

本発明の範囲内の他の製品としては、口内洗浄液（口内洗浄剤）およびうがい液がある。口内洗浄液およびうがい液は一般にエチルアルコールと香料材料の水溶液を含有する。アルコールは抗菌効果を与え、香料材料を可溶化させ、かつ気持ちのよい口内の感触を付与する。但し、アルコールを含有しない口内洗浄液も今や人気を得つつある。場合により、口内洗浄液およびうがい液は、追加の抗菌剤と、口内に湿った感じを与えるグリセリンおよびソルビトール等の保湿剤を含有する。

既に説明したアニオン性およびカチオン性の有効成分に加えて、口内洗浄液およびうがい液は好ましくは、約0～30重量%、好ましくは約0～20重量%のエチルアルコール；約30～90重量%の水；約0～20重量%のグリセリンまたは他の保湿剤；約0～0.1重量%の抗菌剤；約0～0.2重量%の可溶性フッ素イオン供給源；約0.01～0.5重量%の甘味剤；約0.01～2.0重量%の香料；および約0.1～1重量%の乳化剤・界面活性剤を含有する。

本発明はさらに、下記から構成される二剤型パッケージ製品を提供する：

- (i) 液状形態の前述したカチオン性要素を含む第1の独立部分；
- (ii) 液状形態の前述したアニオン性要素を含む第2の独立部分；
- (iii) それぞれ出口端部を備えた第1および第2の独立した区画室を含んでい  
る分配容器、ここで第1区画室は第1独立部分を収容し、第2区画室は第2独立  
部分を収容する；
- (iv) 第1区画室と第2区画室を閉鎖する閉鎖機構；および
- (v) 製品から液状カチオン性要素と液状アニオン性要素を同時に分配するた  
めの分配手段。

2つの要素を別々に収容して、それらの口腔内への効果的な分配を行うためには、多くのパッケージ方法を採用することができる。

例えば、練り歯磨き、ゲル剤、クリーム剤等の2つの要素を、好ましくはプラスチック、プラスチックと金属のラミネート等から作製された別々のコラプシブル（押し潰し可能な）チューブから同時に分配してもよい。利便性と2つの要素

を実質的に同量づつ分配するのを助けるため、2本のチューブをバンドでくくつか、または好ましくは両チューブの対応する腹側に沿って接着剤で固定することにより一体に保持してもよい。

別の態様では、2本のチューブを、突き合わせになる、好ましくは平らな側面部分を持つように作製してもよい。以上の態様では、2本のチューブの口の距離は、練り歯磨きまたはゲル剤の両方の要素の十分な量を歯ブラシ上に直接、同時に分配することができるような十分な近さとするのが普通であり、チューブは別々のキャップを有する。

或いは、別のパッケージ方法は、一つの共通のオリフィスにより連結された、同じ押し潰し可能な複合チューブの別々の区画室の中に練り歯磨きまたはゲル剤の各要素を装填することからなる。かかる複合チューブは隔壁により分けられた区画室を有し、隔壁はチューブ側壁の実質的に直径方向反対側の部分と、チューブの上面構造の対応する部分に沿って堅固に取り付けられている。隔壁は、チューブの製造中にチューブの側壁および上面構造に接着剤または溶接（融着）により接合することができる。隔壁は好ましくは、チューブの口の中に延設された突出部分を備えており、この突出部分の上縁が口のヘリと実質的に同一の高さとなる。かくして、隔壁は側壁と一緒にあって、それぞれカチオン性要素とアニオン性要素を収容するための実質的に同じ容積の2つの別個の区画室を形成する。

さらに別のパッケージ方法では、2本のチューブは「同心」である。内部チューブは外部チューブの内部にこれと平行に収納されている。2本のチューブの口の高さは同じにする。外部チューブ内に収容された方の要素が、外部チューブの口と内部チューブの口との間の利用可能な空間を通過して出ることができるように、内外の両チューブの間に突起等を挿入する。このチューブ内チューブの閉鎖手段（これは外部チューブへのネジ蓋でもよく、または単に押し込んで嵌める蓋でもよい）は、チューブの口のところで2つの要素が早期に混ざり合うのを防止するため、内部チューブの口に嵌入する内部突起を備えていてもよい。但し、これは必ず必要というわけではない。

上述したどの態様のチューブも、通常は底部から充填した後で常法によりシー

ルする。

さらに別のパッケージ配置は、2つの区画室と2つの噴出口を備えた加圧容器から構成される。区画室の内圧は、各区画室の底部で加圧ガス（例、窒素）により保持される。機械的なアクチュエータの操作により、各区画室の内容物を噴出口から放出する弁が作動し、練り歯磨きまたはゲルの2つの要素をブラシ上に放出することができる。

口内洗浄液、うがい液などの液体態様は、貯蔵中は早期の反応を防止するために各要素が互いに分かれて保持されるという点で練り歯磨きやゲル剤と同様に保持される。分配されると、2つの要素は口腔内で混合して反応し、歯のエナメル質の再石灰化を行う。従って、液体の2要素は2室型の分配容器の別々の区画室にそれぞれ収容することができる。分配容器は通常は、例えば、傾斜した頭頂部（crown portion）、この頭頂部の上面から上方に突き出ている少なくとも2つの注ぎ口、および頭頂部に装着される蓋を有する閉鎖（クロージャ）システムを通常は備えている。蓋は、閉鎖部材を閉鎖するための閉鎖手段（例、ぶら下がり

プラグ栓<depending plug>）を備えている。各注ぎ口は、注ぎ口内に製品用オリフィスに加えて通気孔を備えていることが好ましい。2つのオリフィスは、頭頂部の上で一緒に近づけて位置させることができ、その全部が注ぐ時のコントロールの達成を助ける。透明な容器が最も満足できるものであることが判明した。透明であると、2室型分配容器から比較的等しい量ずつを正確かつコントロール可能に分配することが容易にできるようになる。透明な壁の容器はまた、分配容器内に残っている液量を測るための窓の機能も果たす。容器の壁面には、正確な再石灰化量の混合水性組成物を分配するのを助けるために、目盛りを刻むか、または他の校正手段を設けることができる。

次の実施例は本発明の例示である。本明細書の実施例および他の個所で、部および％は特に指定のない限り重量による。

#### 実験

以下の実施例は、本発明の製品が、フッ化物だけを含有する従来の練り歯磨きに比べて、より効果的に歯の硬度を増大させ、フッ素吸収を促進させることを示

す。

以下の実施例では下記の試験法を用いた。歯全体から採ったヒトのエナメル質の複数の小片（検体）を、各小片の一面だけを露出させてプラスチック棒の中にそれぞれマウントした。各小片の露出表面に、鉍物質脱落性のカルボポール(Carbopol)ゲルを用いてこの表面を約72時間処理することにより、深さ約50~100  $\mu$ mの人工病変部を形成した。この処理の終了後、小片の表面硬度を測定した。

小片（各試験につき8個）を次いで、口内の状態を模したin vitro多サイクル試験法の一部として、試験製品で処理した。この試験法の1サイクルは、標準的な鉍物質脱落性の溶液中で30分間の鉍物質脱落、次に希釈または未希釈の試験製品による5分間の処置、その後にヒトの全唾液中で60分間の再石灰化、からなるものであった。5サイクル目毎にくる夜間は、検体をその表面に置いた唾液の層と共に保持して保冷室内に保管した。この完全な試験を3日間続けて合計15サイクル分行った。

#### 実施例1~7ならびに対照例AおよびB

実施例1~7ならびに対照例AおよびBでは、本発明の範囲内の二剤型練り歯磨き製品（実施例1~7）の再石灰化特性を、本発明の範囲外の一剤型練り歯磨き製品（対照例AおよびB）と比較する。

実施例1および対照例Aでは、唾液で希釈せずに歯磨き（ブラッシング）した時に何が起こるかを模すために、製品を希釈せずに使用した。実施例1では、試験歯磨き剤（これは香料を含有せず、増粘剤の濃度を低減させてあったので、不完全な処方であった）の2つの部分を一緒に置いて、混合物を形成した。この混合物中に直ちにエナメル質の小片を浸漬し、攪拌を開始した。対照例Aは、組成が市販のフッ化ナトリウム含有練り歯磨きに類似しているが、処理中の混合を助けるためにやや低粘度の製品を使用した。対照例Aでは、小片を一剤型製品中に浸漬し、混合を開始した。

実施例2~7および対照例Bでは、製品を口内に存在する唾液で希釈した後の歯磨き中の状態を模すために、各製品をヒトの唾液で希釈して使用した。即ち、処置サイクルでは、実施例2~5に用いた練り歯磨きの2つの部分を、それぞれ

別に重量で2倍量の唾液で希釈し、エナメル質検体の浸漬直前に混合した。これは、練り歯磨き成分の早期反応を防止する。対照例Bに使用した製品は、フッ化ナトリウムを含有する Crest (Crest)® 練り歯磨きであった。この対照例Bの製品も、2倍量の唾液で希釈し、得られた溶液にエナメル質検体を浸漬した。

実施例1～7に用いた製品の処方を表1に示す。表1に列記した重量%は、2つの部分(二剤)の合計重量に基づいている。対照例Aに用いた製品の処方は表2に示してあり、そこに列記した重量%はこの一剤型製品の全重量に基づいている。上述したように、対照例Bに用いた製品は、フッ化ナトリウムを含有する市販 Crest® 練り歯磨きであった。

以下の表において、下記の用語の意味は次の通りである：

"Carbowax" (カーボワックス) - ポリエチレングリコールの商品名；"PEG8"とも呼ばれる。実施例に使用したCarbowax製品は平均分子量400である。

"Tween 20" - ポリオキシエチレン-20-ソルビタンモノラウレートの商品名。

"Zeodent 113" - 水和シリカを含有する研磨剤。

"Zeodent 165" - 水和シリカを含有する無機増粘剤。

"TISAB" - pHを調整し、イオン強度調整を付与し、および痕跡量金属の存

在による妨害を排除する、緩衝液。TISAB液は、酢酸ナトリウム、塩化ナトリウム、酢酸、および1,2-シクロヘキサジアン四酢酸を含有する。

### 实施例1~7：处方

[illegible]

表 2

## 対照例 A : 処方

成 分	濃度 (重量部)
水	20.58
フッ化ナトリウム	0.24
リン酸一アンモニウム	0.20
リン酸一カリウム	0.82
グリセリン	17.56
ソルビトール	43.28
サッカリンナトリウム	0.22
CMC	0.60
ラウリル硫酸ナトリウム	1.50
香料	1.00

実施例 1～7 の処方の部分 (A) における溶解したカルシウムカチオンと未溶解のカルシウム塩の各濃度を次の表 3 に示す。表 3 に示した重量%は、製品の 2 つの部分 (二剤) の合計重量に基づいている。

表 3

## 実施例 1～7

## 部分 (A) : 溶解および未溶解カルシウム含有量

実施例番号	濃度 (部分 (A) の重量に基づく)	
	溶解 Ca カチオン	未溶解 Ca 塩
1	0.01%	0.01%
2	0.01%	0.24%
3	0.035%	0.215%
4	0.015%	0.235%
5	0.035%	0.215%
6	0.04%	0.26%
7	0.04%	0.21%

実施例 1～7 ならびに対照例 A および B で用いた製品の平均硬度増加率と平均フッ素吸収量を測定した。結果を次の表 4 に示す。



表 4

実施例 1 ～ 7 および対照例 A、B :

平均硬度増加率およびフッ素吸収量

実施例番号	平均硬度増加率	平均フッ素吸収量
1	42%	8307 ppm
A	18%	4020 ppm
2	10.7%	6213 ppm
3	9.83%	6248 ppm
4	11.9%	6127 ppm
5	10.75%	5794 ppm
6	17.97%	4470 ppm
7	17.78%	5219 ppm
B	2.72%	3971 ppm

表4に示した結果は、本発明の製品が対照の製品より病変部の再石灰化における有効性がずっと高いことを示している。表4に示した結果はまた、実施例1～7では、これらの製品の二剤を歯磨き中に混合した場合、部分水溶性の硫酸カルシウムにより放出されたカルシウムカチオンの量は、再石灰化を促進するには十分であるが、フッ化物を沈殿させるには不十分な量であったこともまた示している。そのため、製品の使用中に最大レベルのフッ素アニオンが歯による吸収に利用可能な状態に保持された。

#### 実施例8ならびに対照例CおよびD

実施例8ならびに対照例CおよびDは、他のカルシウム塩に対する部分水溶性カルシウム塩の使用の利点を例示する。

既に説明したように、本発明の製品において、練り歯磨きのカルシウム含有部分（即ち、カチオン性要素）中の溶解カルシウムカチオンの濃度は、部分水溶性カルシウム塩を使用することにより制限される。このような条件下では、処方組成物の2つの部分を混合した時の不溶性フッ化カルシウムの生成による遊離フッ素イオンの損失は最小限となる。しかし、練り歯磨きを希釈した時には、未溶解カルシウム塩がさらに溶解するために有効レベルのカルシウムカチオンが維持される。実施例8ならびに対照例CおよびDは、製品の2つの部分を、歯磨きを唾液で希釈した後に口内で典型的に見られる濃度（即ち、練り歯磨きの全組成1部

に対して唾液 3 部の比率)、になるように水中で混合した場合に、いかに遊離フ

ッ素イオン濃度が保持されるかを示す。

実施例 8 ならびに対照例 C および D に用いた製品の処方を次の表 5 に示す。実施例 8 ならびに対照例 C および D の成分について列記した重量%は 2 つの部分の合計重量に基づいている。

表 5

実施例 8 および対照例 C、D : 処方

成 分	濃 度 (重量%)		
	実 施 例 番 号		
部分 A	8	C	D
硫酸カルシウム	0.85	0	0
硝酸カルシウム	0	1.50	0
乳酸カルシウム	0	0	1.95
グリセリン	22.14	21.49	21.04
ソルビトール	12.50	12.50	12.50
Carbowax	1.00	1.00	1.00
C M C	0.15	0.15	0.15
水	5.00	5.00	5.00
メチルパラベン	0.03	0.03	0.03
プロピルパラベン	0.03	0.03	0.03
サッカリン	0.30	0.30	0.30
Zeodent 113	7.00	7.00	7.00
Zeodent 116	1.00	1.00	1.00
部分 B	8	C	D
グリセリン	5.00	5.00	5.00
ソルビトール	9.81	9.81	9.81
Carbowax	1.00	1.00	1.00
C M C	0.35	0.35	0.35
水	20.50	20.50	20.50
フッ化ナトリウム	0.24	0.24	0.24
リン酸一アンモニウム	2.80	2.80	2.80
リンゴ酸	1.50	1.50	1.50
ラウリル硫酸ナトリウム	0.50	0.50	0.50
サッカリン	0.30	0.30	0.30
Zeodent 113	7.00	7.00	7.00
Zeodent 116	1.00	1.00	1.00
合計	100.00	100.00	100.00

実施例 8 では、両部分の合計重量に基づく ppm (parts per million) で、部分 A は約 1000 ppm の溶解カルシウムカチオンと約 2400 ppm の未溶解カルシウム塩と

を含有することが推測された。2つの部分を練り歯磨き1部に対して3部の唾液

で希釈すると、約600 ppm のカルシウムカチオン（部分AとBの合計重量に基づいて）が存在し、再石灰化および／または石灰化に対して利用可能となろう。

実施例8ならびに対照例CおよびDのそれぞれにおいて、ピーカーに5 gの部分Aを5 gの部分Bと一緒に入れた。高速攪拌機で、完成した処方（即ち、一緒にした部分AとB）を30 mLの蒸留水と共に正確に60秒間混合した。得られた組成物を次いで0.45ミクロンフィルターで濾過し、濾液1 mLを水／TISAB（50:50）100 mLに希釈し、フッ化物電極応答をフッ化物標準物質と比較することにより、可溶性フッ化物（即ち、遊離フッ素イオン）について分析した。部分AとBの合計重量に基づくppm（parts per million）で表した遊離フッ素イオン（遊離フッ化物）の濃度を次の表6に示す。

表 6

実施例8と対照例C、D：遊離フッ素イオン含有量

実施例番号	遊離フッ素イオン含有量
8	1040 ppm
C	720 ppm
D	440 ppm

表6に示した結果は、硫酸カルシウム（部分水溶性カルシウム塩）を使用した場合には、ごくわずかなフッ素イオンしか失われないことを示している。しかし、より可溶性の高い乳酸カルシウムおよび硝酸カルシウムを使用した場合には、フッ素イオンの著しい損失が認められた。

#### 実施例9および10

歯を最初に練り歯磨きと一緒にブラッシングする時には、口内に存在する唾液の量は非常に少ないか、さらには皆無であるかもしれない。かなりの割合の人々が唾液量の低下に苦しんでいる。従って、場合によっては、本発明の処方の2つの部分の混合が唾液による希釈なしに起こるかも知れない。このようなより厳しい条件下では、フッ化物とカルシウムが反応する可能性がより高くなり、遊離フッ化物（フッ素イオン）濃度を高く保つことが非常に望ましい。本発明の好適態様においては、マグネシウム、錫、亜鉛またはストロンチウムのような2価金属

塩を歯磨き剤のカルシウム部分の方に添加する。これは、歯磨き剤の2つの部分を混ぜ合わせた時に混合物からフッ化物が早期に失われるのを防止する作用を果

たす。

実施例9および10はいずれも本発明の範囲内に包含される。しかし、実施例9は塩化マグネシウムを含有するのに対して、実施例10は含有していない。実施例9および10の製品の完成処方を次の表7に示す。表7に示した重量%は、2つの部分の合計重量に基づいている。

表 7

## 実施例 9 および 10 : 処方

成 分	濃 度 (重量%)	
	実 施 例 番 号	
部分 A	9	10
硫酸カルシウム	2.85	2.85
硝酸カルシウム	0	0
塩化マグネシウム	0.4	0
グリセリン	5	5
ソルビトール	10	10
Carbowax	1	1
C M C	0.5	0.5
水	18.9	19.3
メチルパラベン	0.03	0.03
プロピルパラベン	0.02	0.02
サッカリン	0.3	0.3
Zeodent 113	7	7
Zeodent 165	2.5	2.5
香料	0.5	0.5
Tween	0.5	0.5
S L S	0.5	0.5
部分 B	9	10
グリセリン	5	5
ソルビトール	9.81	9.81
Carbowax	1	1
C M C	0.5	0.5
水	19.69	19.69
フッ化ナトリウム	0.25	0.25
リン酸一アンモニウム	2.45	2.45
サッカリンナトリウム	0.3	0.3
Zeodent 113	7	7
Zeodent 116	2.5	2.5
香料	0.5	0.5
Tween	0.5	0.5
S L S	0.5	0.5
合計	100	100

実施例 9 および 10 において、各処方の部分 A を 5 g とって、5 g の部分 B と一緒にビーカーに入れた。得られた完成した処方を、水を添加せずに 30 秒間混合した。その後、30 mL の蒸留水を添加し、混合物を正確に 60 秒間攪拌した。得られた組成物を次いで 0.45 ミクロンフィルターで濾過し、濾液 1 mL を水/TISAB (50:50) 100 mL で希釈し、フッ化物電極応答をフッ化物標準物質と比較することによ

り、可溶性フッ化物（即ち、遊離フッ素イオン）について分析した。完成練り歯磨き処方に基づく遊離フッ化物（フッ素イオン）のppm (parts per million) で表した、遊離フッ化物に実測濃度を次の表 8 に示す。

表 8

## 実施例 9 および 10 : 遊離フッ素イオン含有量

実施例番号	遊離フッ化物 (ppm)
9	1066
10	647

実施例 9 および 10 は、混合後のフッ素アニオンの損失を防止するために練り歯磨きのカルシウム部分に、マグネシウムのような 2 価金属カチオンを添加することの利点を例示している。

混合前の実施例 9 の完成練り歯磨き処方の溶解カルシウムカチオンの濃度を推定するために、この組成物の部分 A を、Zeodent 成分（即ち、水和シリカ類）、CMC、香料および界面活性剤を添加せずに調製し；一晚混合し；次に、得られた溶液を濾過して未溶解硫酸カルシウムを除去した。その後、カルシウムカチオンの濃度を、この組成物 5 mL を 4M 塩化カリウムイオン強度調整剤 2 mL を含有する水 100 mL で希釈し、カルシウム電極応答を標準物質と比較することにより測定した。完成練り歯磨き処方のカルシウムの ppm (parts per million) として表した実施例 9 の溶解カルシウムカチオンの濃度は、こうして約 630 ppm と推定された。この処方の未溶解カルシウム塩の量は約 7800 ppm であった。同様のレベルの溶解および未溶解カルシウム濃度が実施例 10 でも存在することが予測されよう。

## 実施例 11 ~ 14 および対照例 E ~ J

実施例 11 ~ 14 および対照例 E ~ J は、部分水溶性カルシウム塩を用いていかにカルシウム濃度をコントロールできるかを例示するものである。これは、部分水溶性カルシウム塩を直接加えるか、または水溶性カルシウム塩を、これと反応し

て部分水溶性カルシウム塩を形成する酸（リンゴ酸または酒石酸のような）と組み合わせることにより行われる。この組み合わせの最終的な結果は、部分水溶性カルシウム塩の生成である。

実施例11～14で調製した製品の完成処方とpH値を表9に示す。表10は、対照例E～Jで調製した製品の完成処方ならびにpH値を示す。表9および10に列記した重量%は、2つの部分の合計重量に基づいている。pH値は10%水溶液を用いて測定した。

表 9

## 実施例 11 ~ 14 : 処方

成 分	濃 度 (重量%)			
	実 施 例 番 号			
部分 A	11	12	13	14
硫酸カルシウム	2.85	0	0	0.85
硝酸カルシウム	0	1.5	1.5	0
塩化マグネシウム	0.4	0.4	0.4	0.2
リンゴ酸	0	0.95	0	0
酒石酸	0	0	1.05	0
水酸化ナトリウム	0	0.575	0.575	0
グリセリン	5	5	5	10
ソルビトール	2.5	10	10	15
Carbowax	0	1	1	1
CMC	0.5	0.5	0.5	0.5
水	30.4	18.725	18.625	11.15
メチルパラベン	0.03	0.03	0.03	0.025
プロピルパラベン	0.02	0.02	0.02	0.025
サッカリン	0.3	0.3	0.3	0.25
Zeodent 113	4	7	7	7
Zeodent 165	2.5	2.5	2.5	2.5
香料	0.5	0.5	0.5	0.5
Tween	0.5	0.5	0.5	0.5
S L S	0.5	0.5	0.5	0.5
p H	7.09	6.15	6.60	6.95
部分 B	11	12	13	14
グリセリン	5	5	5	10
ソルビトール	2.5	9.81	9.81	15
Carbowax	0	1	1	1
CMC	0.5	0.5	0.5	0.5
水	32.2	19.69	19.69	9.55
フッ化ナトリウム	0.25	0.25	0.25	0.25
リン酸一アンモニウム	1.25	2.45	2.45	2.45
サッカリンナトリウム	0.3	0.3	0.3	0.25
Zeodent 113	4	7	7	7
Zeodent 116	2.5	2.5	2.5	2.5
香料	0.5	0.5	0.5	0.5
Tween	0.5	0.5	0.5	0.5
S L S	0.5	0.5	0.5	0.5
合計	100	100	100	100
p H	5.59	5.38	5.38	5.36
p H (A + B)	5.58	5.56	5.48	5.45



表 1 0

対照例 E ~ J : 処方

成 分	濃 度 (重量%)					
	実 施 例 番 号					
部分 A	E	F	G	H	I	J
硝酸カルシウム	1	0	1.5	1.5	0	0
塩化マグネシウム	0.4	0.4	0.4	0.4	0.2	0.2
マロン酸	0	0	0.75	0	0	0
コハク酸	0	0	0	0.85	0	0
水酸化ナトリウム	0	0	0.6	0.55	0	0
乳酸カルシウム	0	1	0	0	0	1.95
グリセリン	5	5	5	5	10	10
ソルビトール	2.5	2.5	10	10	15	15
Carbowax	0	0	1	1	1	1
C M C	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
水	32.25	32.25	18.9	18.85	10.5	10.05
メチルパラベン	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.025
プロピルパラベン	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.025
サッカリン	0.3	0.3	0.3	0.3	0.25	0.25
Zeodent 113	4	4	7	7	7	7
Zeodent 165	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5
香料	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
Tween	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
S L S	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
p H	6.70	6.73	6.83	6.05	6.81	6.85
部分 B	E	F	G	H	I	J
グリセリン	5	5	5	5	10	10
ソルビトール	2.5	2.5	9.81	9.81	15	15
Carbowax	0	0	1	1	1	1
C M C	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
水	32.2	32.2	19.69	19.69	9.55	9.55
フッ化ナトリウム	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25
リン酸一アンモニウム	1.25	1.25	2.45	2.45	2.45	2.45
サッカリンナトリウム	0.3	0.3	0.3	0.3	0.25	0.25
Zeodent 113	4	4	7	7	7	7
Zeodent 116	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5
香料	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
Tween	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
S L S	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
合計	100	100	100	100	100	100
p H	5.59	5.59	5.38	5.38	5.36	5.36
p H (A + B)	5.6	5.68	5.83	5.68	5.4	5.52

各製品の溶解カルシウムカチオンの濃度を推定するために、Zeodent 成分 (水和シリカ類)、CMC、香料、および界面活性剤を添加せずに各製品を調製し、得

られた溶液を濾過して未溶解または沈殿したカルシウム塩を除去した。その後、カルシウムカチオンの濃度を、この溶液 5 mL を 4M 塩化カリウムイオン強度調整剤 2 mL を含有する水/TISAB で 100 mL に希釈し、カルシウム電極応答を標準物質と比較することにより測定した。次いで、溶解カルシウムの濃度を、完成練り歯磨き処方のカルシウムカチオンの ppm (parts per million) として算出した。処方中の遊離フッ素アニオンの濃度を実施例 8 に関して上述したのと同じ方法を用いて測定した。実施例 11~14 および対照例 E~J の溶解カルシウムカチオンおよび未溶解カルシウム塩の濃度を表 11 に、遊離フッ化物 (フッ素イオン) 濃度とフッ化物の損失%を表 12 にそれぞれ示す。表 11 に列記した ppm と、表 12 に列記した ppm および重量%は、いずれも 2 つの部分の合計重量に基づいている。

表 1 1

実施例 11~14 および対照例 E~J : 部分 A の溶解/未溶解カルシウム含有量

実施例番号	溶解カルシウムカチオン (ppm)	未溶解カルシウム塩 (ppm)
1 1	5 1 0	7 8 7 2
1 2	5 5 2	1 9 9 0
1 3	8 3	2 4 5 9
1 4	4 5 2	2 0 4 8
E	1 4 8 8	2 0 7
F	1 1 2 3	1 7 6
G	8 5 2	1 6 9 0
H	1 7 4 3	7 0 9
I	2 2 5 3	1 9 9
J	1 8 9 3	6 3 9

表 1 2

実施例11～14および対照例 E～J : 遊離フッ化物濃度

実施例番号	遊離フッ化物 (ppm)	損失フッ化物 (%)
1 1	1 0 8 8	4
1 2	9 4 0	1 7
1 3	1 1 8 2	0
1 4	1 2 1 9	0
E	4 5 9	5 9
F	8 2 9	2 7
G	8 7 6	2 2
H	7 5 4	3 3
I	3 7 4	6 7
J	6 5 5	4 2

表12に示した結果は、練り歯磨きのカルシウム含有部分（即ち、部分A）の液体部分のカルシウムカチオン濃度を、このようにして部分A50重量部当たりで約700 ppm 以下（即ち、部分Aの約0.14重量%以下）に制限すると、練り歯磨きの2つの部分を混合した後もフッ素イオンの80%以上を遊離状態に保持しておくことができることを示している。これに対し、練り歯磨きのカルシウム含有部分の液体部分のカルシウムカチオン濃度が、部分A50重量部当たり約700 ppm より大（即ち、部分Aの約0.14重量%より大）である処方では、遊離フッ素イオンの量は望ましくない水準に低下することがある。

このように、本発明の範囲内の処方はいずれもそのフッ化物含有量の損失率が25%より少なかったのに対し、対照例E、F、H、IおよびJの処方は損失率が25%以上であった。カルシウム供給源として部分水溶性のマロン酸カルシウムを用いた対照例Gの処方はやはり、そのフッ化物含有量の損失率が25%未満となった。

#### 実施例 1 5～1 8

実施例15～18は本発明の範囲内の別の二剤型製品を例示する。実施例15～18の製品の完成処方を次の表13に示す。表13に列記した重量%は、2つの部分の合計重量に基づいている。

表 1 3

## 実施例 1 5 ~ 1 8 : 処方

成 分	濃 度 (重量%)			
	実 施 例 番 号			
部分 A	15	16	17	18
硫酸カルシウム	0.4	0	0	0.7
硝酸カルシウム	0	0	3	0
塩化マグネシウム	0.1	0.2	0.4	0.4
リンゴ酸	0	0	1.9	0
マロン酸カルシウム	0	2.5	0	0
水酸化ナトリウム	0	0	1.15	0
グリセリン	12	25	6	5
ソルビトール	12	0	15	16
Carbowax	1	0	2	2
C M C	0.5	0.5	0.5	0.5
水	11.65	12.14	9	14
メチルパラベン	0.02	0.02	0.02	0.02
プロピルパラベン	0.03	0.04	0.03	0.03
サッカリン	0.3	0.4	0.5	0.5
Zeodent 113	8	6	7	7
Zeodent 165	2.5	2	2.3	2.65
香料	0.5	0.4	0.5	0.5
Tween	0.5	0.5	0.3	0.3
S L S	0.5	0.3	0.4	0.4
部分 B	15	16	17	18
グリセリン	12	25	5	5
ソルビトール	12	0	20	18
Carbowax	1	0	2	2
C M C	0.5	0.5	0.5	0.5
水	10.5	12.15	9.45	9.64
フッ化ナトリウム	0.25	0.25	0.25	0
モノフルオロリン酸				
ナトリウム	0	0	0	0.76
リン酸一アンモニウム	2.45	2	1.5	0
リン酸一カリウム	0	0	0	2.8
サッカリンナトリウム	0.3	0.3	0.3	0.3
Zeodent 113	7	6	7	7
Zeodent 116	2.5	2	2.5	2.5
香料	0.5	0.5	0.5	0.5
Tween	0.5	0.5	0.5	0.5
S L S	0.5	0.8	0.5	0.5
合計	100	100	100	100

実施例15および16の製品の溶解カルシウムカチオンと未溶解カルシウム塩の濃度を、実施例11~14および対照例E~Jに関して上述したのと同じ手法を用いて測定した。

実施例15の製品は、約0.05重量%の溶解カルシウムカチオンと、硫酸カルシウムの形態の約0.065重量%の未溶解カルシウム塩とを含有している。

実施例16では、カルシウム供給源はマロン酸カルシウムである。前記の対照例Gも、やはりマロン酸カルシウムを（マロン酸+硝酸カルシウムを）含有していたが、かかるカルシウム塩は、部分Aに0.14重量%より多い溶解状態のカルシウムカチオンを付与した。実施例16では、水含有量を低減させ、ソルビトールを添加せず、グリセリン含有量を増大させることにより、部分Aの溶解カルシウム含有量を0.14重量%未満に抑える。

実施例17で調製した処方は、リン酸塩含有量を少なくした別のリンゴ酸カルシウム系処方の例である。

実施例18では、フッ化物供給源がモノフルオロリン酸ナトリウムである。

#### 実施例 19～22

実施例19～22は、水性／非水混合系を用いた本発明の範囲内の製品を例示する。処方の部分Aではカルシウム塩を非水媒質、即ち、Carbowax 400（分子量400のポリエチレンオキシド）に懸濁させる。製品はCarbowax 8000（分子量8000のポリエチレンオキシド）と、場合によりAerosil 200VS シリカとで増粘する。各処方の部分Bは水性系である。完成処方を2つの部分に分けて調製し、バリアーを使わずにパッケージする。この製品の非水系部分は、製品の水系部分の外側で縞（ストライプ）状になる。カルシウム含有部分を非水系ベース中に存在させることで、非水系の側から水系の側への未溶解カルシウムの実質的な拡散と非水系部分へのフッ化物の本質的な拡散が起こらないので、バリアーの必要性がなくなる。従って、製品は使用時まで安定に保たれる。実施例19～22で調製した製品の具体的処方を次の表14に示す。表14に列記した重量%は、2つの部分の合計重量に基づいている。

表 1 4

## 実施例 1 9 ~ 2 2 : 処方

成 分	濃 度 (重量%)			
	実 施 例 番 号			
部分 A	19	20	21	22
Carbowax 8000	0.80	1.20	0.70	0.80
Aerosil 200VS	0.20	0.00	0.00	0.20
Carbowax 400	5.60	6.25	4.35	5.75
硫酸カルシウム	2.80	0.00	2.10	0.00
リンゴ酸カルシウム	0.00	2.00	0.00	0.00
マロン酸カルシウム	0.00	0.00	0.00	3.00
塩化マグネシウム	0.40	0.40	0.20	0.10
香料	0.15	0.10	0.10	0.10
サッカリン	0.05	0.05	0.04	0.04
二酸化チタン	0.00	0.00	0.01	0.01
色素	痕跡量	痕跡量	痕跡量	痕跡量
部分 B	19	20	21	22
硝酸カリウム	0.00	0.00	5.00	0.00
硫酸カリウム	0.00	0.00	1.00	0.00
水	37.30	25.85	21.15	24.75
フッ化ナトリウム	0.25	0.25	0.25	0.25
リン酸一アンモニウム	2.25	5.40	0.00	0.00
リン酸一カリウム	0.00	0.00	5.60	0.00
リン酸二カリウム	0.00	0.00	0.00	3.00
リン酸三カリウム	0.00	0.00	0.00	3.00
グリセリン	9.00	25.00	25.00	25.00
ソルビトール	18.00	10.00	10.00	10.00
P E G 8	1.80	2.00	2.00	2.00
サッカリンナトリウム	0.60	0.60	0.60	0.60
C M C	0.90	0.90	0.90	0.90
Zeodent 113	12.40	12.30	13.30	13.00
Zeodent 116	4.50	4.50	4.50	4.50
二酸化チタン	0.20	0.20	0.20	0.00
ラウリル硫酸ナトリウム	1.00	1.00	1.00	1.00
香料	0.90	1.00	1.00	1.00
Tween	0.90	1.00	1.00	1.00
合計	100.00	100.00	100.00	100.00

表14に示したように、G21の処方の部分Bには、減感作剤として硝酸カリウムが添加され、2つの部分が口内で混合された時に硫酸カルシウムの溶解度をさらに抑制し、処方の安定性を保持するために、1%の硫酸カリウムが添加されている。

実施例19～22の製品の部分AとBを混合した場合、カルシウムの溶解度は再石灰化を促進するには十分であるが、過度のレベルのフッ化物の沈殿という望ましくない事態を生ずるには不十分であると考えられる。

#### 実施例23および対照例K

実施例23および対照例Kは、「共通イオン効果」の原理がカルシウム塩の溶解度に及ぼしうる影響を例示する。

実施例23および対照例Kでは、2種類の練り歯磨き製品を調製した。各練り歯磨きはカルシウム源として硫酸カルシウムを含有していた。また、各練り歯磨きは、FDA 認可のフッ化カリウム減感作剤を約5%の濃度で含有していた。フッ化カリウムはどちらの製品でもカルシウム塩の溶解度を高めるように見えた。実施例23の練り歯磨きには硫酸ナトリウム（1重量%）を含有させたが、対照例Kの練り歯磨きには含有させなかった。

この2つの練り歯磨き製品の遊離フッ素イオン分析を上の実施例8に述べた方法に従って行った。対照例Kの練り歯磨きの遊離フッ素イオン分析は645 ppm のフッ素イオン濃度を示し、これは約43%の遊離フッ素イオンの損失を意味した。一方、実施例23の練り歯磨きの遊離フッ素イオン分析は936 ppm の遊離フッ素イオン含有量を示し、これは遊離フッ素イオンの損失がわずか約17%であることを意味した。従って、実施例23の練り歯磨きにおける共通硫酸イオンの存在により、これに含まれている硫酸カルシウムの溶解度が減少するように思われた。

以上のように、前述した実施例は、本発明の製品が、カルシウム、リン酸およびフッ素の各イオンの早期沈殿や、過大なレベルの遊離フッ素イオンの沈殿を生ずることなく、表面下病変部の再石灰化や露出したソウゲ質細管の石灰化を達成することを示している。

## 【国際調査報告】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/US97/14818

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC(6) :A61K 7/16, 7/18

US CL :424/49, 52, 57

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

U.S. : 424/49, 52, 57

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

APS

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of documents, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 3,679,360 A (B. RUBIN et al.) 25 July 1972 (see entire document, especially Examples 1 and 2).	34-39, 41, 45
X	US 4,097,588 A (R. LEVINE) 27 June 1978 (see entire document).	34-39, 41, 45
X	US 4,460,565 A (J. WESTSTRATE et al.) 17 July 1984 (see entire document).	34-39, 41, 45
X	US 4,532,124 A (E. PEARCE) 30 July 1985 (see entire document).	34-39, 41, 45
Y	US 4,556,561 A (W. BROWN et al.) 03 December 1985 (see entire document).	34-39, 41, 45
Y	US 4,606,912 A (M. RUDY et al.) 19 August 1986 (see column 4, lines 4 to 21).	34-39, 41, 45

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

\*A\* documents defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

\*B\* earlier document published on or after the international filing date

\*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (to be specified)

\*O\* document relating to an oral disclosure, use, exhibition or other means

\*T\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

\*Y\*

later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

\*X\*

document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

\*Y\*

document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

\*A\*

document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

18 OCTOBER 1997

Date of mailing of the international search report

10 NOV 1997

Name and mailing address of the ISA/US  
Commissioner of Patents and Trademarks  
Box PCT  
Washington, D.C. 20231

Facsimile No. (703) 305-3230

Authorized officer

SHEP ROSE

Telephone No. (703) 308-1235



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 International application No.  
PCT/US97/14818

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 4,610,873 A (M. RUDY et al.) 09 September 1986 (see column 4, lines 1 to 15).	34-39, 41, 45
Y	US 5,037,639 A (M. TUNG) 06 August 1991 (see entire document).	34-39, 41, 45
Y	US 5,268,167 A (M. TUNG) 07 December 1993 (see entire document).	34-39, 41, 45
Y	US 5,437,857 A (M. TUNG et al.) 01 August 1995 (see entire document).	34-39, 41, 45
Y	US 5,460,803 A (M. TUNG) 24 October 1995 (see entire document).	34-39, 41, 45
Y	US 4,080,440 A (D. DIGIULIO et al.) 21 March 1978 (see entire document).	1-7, 11-13, 15-20, 22-30, 32, 33, 40, 43, 44
Y	US 4,083,955 A (R. GRABENSTETTER et al.) 11 April 1978 (see entire document).	1-7, 11-13, 15-20, 22-30, 32, 33, 40, 43, 44
Y	US 4,397,837 A (H. RAAF et al.) 09 August 1983 (see entire document).	1-7, 11-13, 15-20, 22-30, 32, 33, 40, 43, 44
Y	US 5,145,668 A (L. CHOW et al.) 08 September 1992 (see entire document).	1-7, 11-13, 15-20, 22-30, 32, 33, 40, 43, 44
Y	US 5,427,768 A (M. TUNG) 27 June 1995 (see entire document).	1-7, 11-13, 15-20, 22-30, 32, 33, 40, 43, 44

## フロントページの続き

(81)指定国 EP(AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AP(GH, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), UA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, HU, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, UZ, VN, YU, ZW

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☒ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☒ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**